

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. ALEXIS CARREL

Année 1972 - N° 328

L'ANEMIE DE BLACKFAN-DIAMOND
ETUDE CLINIQUE ET GENETIQUE
(à propos de 10 observations)

THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 21 Décembre 1972
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Liliane CRET née LOCARD

le 31 Juillet 1945

à LYON (6°)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552625_0019

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -

U. E. R. ALEXIS CARREL

Année 1972 - N° 328

**L'ANEMIE DE BLACKFAN-DIAMOND
ETUDE CLINIQUE ET GENETIQUE**

(à propos de 10 observations)

THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 21 Décembre 1972

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Liliane CRET née LOCARD

le 31 Juillet 1945

à LYON (6°)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

8, avenue Rockefeller -- LYON 8ème

Président de l'Université : J. BOIDIN

Premier Vice-Président : R. TOURAINÉ

Secrétaire Général : P. IZAUTE

Unités d'Enseignement et de Recherche de l'Université

MEDECINE : Grange-Blanche - Directeur : Professeur GERMAIN D.

Alexis-Carrel - Directeur : Professeur GIROD C.

Sud-Ouest - Directeur : Professeur TOLOT F.

Lyon-Nord - Directeur : Professeur BERTOYE A.

Biologie Humaine - Directeur : Docteur CZYBA R. (Maître de Conférences Agrégé)

Techniques de Réadaptation - Directeur : Professeur MOUNIER-KUHN P.

Sciences Pharmaceutiques - Directeur : M. CARRAZ (Maître de Conférences Agrégé)

Sciences Odontologiques - Directeur : Docteur VINCENT R.

Institut Régional d'Education Physique et Sportive - Directeur : Pr. MILLON A.

Mathématiques - Directeur : Doyen BRACONNIER

Physique - Directeur : Professeur DUFAY

Chimie et Biochimie - Directeur : Professeur GAUTHERON

Sciences de la Nature - Directeur : Professeur DAVID L.

Biodynamique et Psychopédagogie - Directeur : Professeur FONTANGES R.

Institut Universitaire de Technologie n° 1 - Directeur : Professeur POUYET B.

Institut Universitaire de Technologie n° 2 - Directeur : Professeur GALLET J.

Observatoire - Directeur : Professeur BIGAY J.H.

Physique Nucléaire - Directeur : Professeur SARAZIN A.

Mécanique - Directeur : Professeur MATHIEU J.

RESPONSABLES D'ENSEIGNEMENT

DE L'U.E.R. ALEXIS CARREL

(COLLEGE A)

1er Cycle :

Anatomie - M. le Professeur BOUCHET Alain

Biologie - M. le Professeur GIROD Christian

Chimie-Biochimie - M. le Professeur COLOBERT Louis

M. NOFRE Claude, Maître de Conférences Agrégé

Histologie-Embryologie - M. le Professeur GIROD Christian

Mathématiques et Statistiques - M. SITE Jean, Maître de Conférences Agrégé

Physiologie - M. PELLET Michel, Maître de Conférences Agrégé

Physique-Biophysique - M. le Professeur BERGER Michel

Psychologie médicale - M. GUYOTAT Jean, Maître de Conférences Agrégé

Sciences Sociales et Economie médicale - M. le Professeur ROCHE Louis

2ème Cycle :

Anatomie pathologique - M. le Professeur TOMMASI Michel

M. LOIRE Robert, Maître de Conférences Agrégé

Bactériologie - M. FLEURETTE Jean, Maître de Conférences Agrégé

Cardiologie - M. le Professeur FROMENT Roger

M. le Professeur GONIN André

M. le Professeur MARET Gilbert

Chirurgie digestive - M. le Professeur GOINARD Pierre

Chirurgie générale - M. le Professeur LIARAS Henri

M. DESCOTES Jacques, Maître de Conférences Agrégé

Chirurgie infantile - M. DAUDET Maurice, Maître de Conférences Agrégé

Chirurgie osseuse et orthopédique - M. le Professeur DE MOURGUES Georges

M. COMTET Jacques, Maître de Conférences Agrégé

Dermatologie - M. MOULIN Georges, Maître de Conférences Agrégé

Endocrinologie - M. le Professeur MORNEX René

Gastro-entérologie - M. BEL André, Maître de Conférences Agrégé

Génétique générale - M. HERMIER Michel, Maître de Conférences Agrégé

Gynécologie - M. X

Hémobiologie - M. MOREL Pierre, Maître de Conférences Agrégé

Hygiène - M. SEPETJIAN Maurice, Maître de Conférences Agrégé

Maladies infectieuses - M. GIROUD Maurice, Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

Maladies du sang - M. le Professeur REVOL Louis

Médecine expérimentale - M. le Professeur MORNEX René

Médecine légale - M. le Professeur ROCHE Louis

Médecine du Travail - M. le Professeur BOURRET Jacques

Néphrologie - M. FRANCOIS Bernard, Maître de Conférences Agrégé

Neuro-chirurgie - M. le Professeur MANSUY Louis

Neurologie - M. le Professeur DEVIC Michel

M. AIMARD Gilbert, Maître de Conférences Agrégé

Obstétrique - M. GARMIER René, Agrégé

Ophthalmologie - M. PAUPERT-RAVAULT Maurice, Maître de Conférences Agrégé

Oto-Rhino-Laryngologie - M. le Professeur MOUNIER-KUHN Pierre

Parasitologie - M. X

Pédiatrie - M. le Professeur FRANCOIS René

Pharmacologie - M. X

Pneumo-Phtisiologie - M. TOURAINE Roger, Maître de Conférences Agrégé

Psychologie - M. GUYOTAT Jean, Maître de Conférences Agrégé

Radiologie - M. BUFFARD Pierre, Maître de Conférences Agrégé

M. CHOLLAT Louis, Maître de Conférences Agrégé

Rhumatologie - M. MEUNIER Pierre, Maître de Conférences Agrégé

Séméiologie chirurgicale - M. le Professeur FRANCILLON Jacques

M. VIGNAL Jacques, Maître de Conférences Agrégé

Séméiologie médicale - M. VIALA Jean-Jacques, Maître de Conférences Agrégé

Stomatologie - M. le Professeur FREIDEL Charles

Urgence-Réanimation - M. DELEUZE Raymond, Maître de Conférences Agrégé

Mme. ESTANOVE Suzanne, Maître de Conférences Agrégé

Urologie - M. CIBERT Jacques, Maître de Conférences Agrégé

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE, le Docteur Edmond LOCARD

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A René,

A Laurence, Julien et Anne-Sophie

A TOUS LES MIENS

En témoignage de mon affection

A NOTRE PRESIDENT DE THESE :

Monsieur le Professeur Mathis JEUNE

Nous avons été dès l'abord impressionnée par sa personnalité exceptionnelle, la promptitude de son esprit, la rigueur de son raisonnement.

Malgré notre timidité, nous avons découvert avec admiration sa grande bonté et sa rare courtoisie.

Nous sommes extrêmement touchée et fière de la confiance qu'il nous témoigne en nous invitant à apprendre à travailler au sein de son équipe.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre admiration et de notre respectueuse gratitude.

A N O S J U G E S :

Monsieur le Professeur Louis REVOL

Nous admirons sa grande notoriété en hématologie, et regrettons de n'avoir pas eu la chance de faire partie de ses élèves.

Puisse ce travail être digne de l'intérêt qu'il a bien voulu lui porter en acceptant de le juger.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre gratitude et de nos sentiments respectueux.

Monsieur le Professeur François LARBRE

Son extraordinaire sens clinique et son constant souci de l'intérêt du malade sont pour nous un modèle.

Nous avons tenté de tirer profit de la clarté de son enseignement.

Nous lui exprimons notre reconnaissance et notre profond respect.

Monsieur le Professeur Daniel GERMAIN

La vaste étendue de ses connaissances et la bienveillance dont il fait preuve à l'égard de chacun nous ont impressionnée.

Il nous a fait l'honneur de nous confier ce travail, et sans se lasser nous a prodigué ses conseils.

Nous lui exprimons nos remerciements et notre respectueux attachement.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX :

EXTERNAT

Monsieur le Professeur J. BRUN

Monsieur le Professeur J. MARION (in memoriam)

Monsieur le Professeur M. GIRAUD

Monsieur le Professeur H. PIGEAUD

INTERNAT

Monsieur le Professeur R. TOURAINÉ

Monsieur le Professeur R. FRANÇOIS

Monsieur le Professeur R. GILLY

Monsieur le Professeur P. MONNET

Monsieur le Professeur Agrégé B. SALLE

Monsieur le Professeur A. BERTOYE

Monsieur le Professeur J.P. GARIN

Monsieur le Professeur Agrégé P. VINCENT

Monsieur le Professeur D. GERMAIN

Monsieur le Professeur M. JEUNE

Monsieur le Professeur F. LARBRE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MONNET

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BRIZARD

*Nous les remercions d'avoir eu l'amabilité
de nous communiquer leurs observations.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ F. FREYCON

*Qu'il nous soit permis de lui exprimer
notre reconnaissance pour la grande gen-
tillesse avec laquelle il nous a aidée
à rassembler et à mettre au point une
partie des observations qui sont la
base de ce travail.*

A MADAME LE DOCTEUR J. FRAISSE

A MADAME LE DOCTEUR Ch. REQUIN

A MONSIEUR LE DOCTEUR N. PHILIPPE

Avec nos remerciements.

I N T R O D U C T I O N

Nous avons rassemblé 10 observations d'anémie de Blackfan-Diamond observées sur une période de 20 ans dans les services de pédiatrie et hématologie de LYON et de ST-ETIENNE.

Ce nombre de cas élevé, eu égard à la relative rareté de l'affection, nous a semblé devoir motiver une revue générale de la maladie.

Le recul est suffisant dans la plupart de ces cas pour contribuer à une étude du pronostic et de l'évolution de l'affection.

L'étude cyto-génétique, dans 9 observations, contribue à l'étude des aspects génétiques de la maladie, qui représentent l'intérêt actuel de la question.

Nous ferons donc successivement, à partir de nos cas et des données de la littérature:

- un rappel historique et une tentative de définition,
- le rapport de nos observations,
- une étude synthétique de la maladie,
- une étude particulière du pronostic et de l'évolution sous traitement,
- une étude particulière des aspects génétiques et cyto-génétiques de l'affection.

On tentera de tirer des conclusions sur les aspects cliniques de la maladie, son pronostic et ses modalités de traitement, le caractère génétique de l'affection et sa place dans le cadre des cytopénies constitutionnelles.

C H A P I T R E I

HISTORIQUE ET DEFINITION

HISTORIQUE

Lors de la réunion de deux sociétés américaines de pédiatrie, en 1938, DIAMOND et BLACKFAN (43), de BOSTON, rapportent une nouvelle variété d'anémie de l'enfant, définie sous le terme d'"anémie (congénitale) chronique hypoplastique": "anémie lentement progressive, débutant tôt dans l'enfance, sans tendance hémorragique, avec une leucopénie modérée, et avec production d'un nombre insuffisant de réticulocytes par la moelle osseuse qui montre une hypoplasie modérée". Cette anémie est rebelle aux thérapeutiques habituelles et doit être traitée par transfusions répétées. Une rémission spontanée peut être observée après plusieurs années d'évolution. L'étiologie en est inconnue. Au cours de la discussion qui suit cette présentation, JOSEPHS signale qu'il en a observé deux cas rapportés en 1936 (92), tous deux étaient décédés par abandon des transfusions.

Depuis lors, les publications de cas semblables se multiplient, et en 1950 PALMEN et VALHQUIST (126), de STOCKHOLM, en rapportant 4 nouvelles observations, peuvent faire une revue de 24 cas.

La même année, CATHIE de LONDRES (30), sur l'étude de 5 cas, introduit deux notions nouvelles: existence d'un faciès particulier donnant un air famille à ces enfants; caractère variable du trouble médullaire, la moelle n'étant pas toujours érythroblastopénique mais parfois normo ou hyper-érythroblastique avec arrêt de maturation à un stade variable de la lignée, la réticulocytopénie étant le seul critère constant. CATHIE définit la maladie sous le terme d'"érythrogenesis imperfecta".

1951 voit:

- les premières publications françaises de BERNARD (12) et de LELONG (99) qui rapporte son cas sous le terme d'"anémie chronique avec arrêt de maturation normoblastique";
- et l'introduction de la corticothérapie par GASSER (68), de ZURICH, qui a traité avec succès une fillette de 14 mois par l'A.C.T.H. et la cortisone; parallèlement, d'autres auteurs obtiennent des succès avec ce traitement; en particulier JEUNE et REVOL, à LYON, en 1953 (91) qui nomment la maladie "anérythro-poïèse idiopathique chronique".

En 1953, ALTMAN et MILLER (4), à NEW-YORK, trouvent dans les urines des patients atteints d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND la présence anormale d'un métabolite du tryptophane, l'acide anthranilique. Ils émettent l'hypothèse d'un trouble du métabolisme du tryptophane dans la pathogénie de l'affection.

BURGERT (25) rapporte le premier cas familial chez deux frères en 1954.

PEARSON et CONE (127), à propos d'un cas, en 1956, introduisent le traitement corticoïde séquentiel.

HAMMOND (80), en 1960, montre l'existence d'une activité érythropoïétique élevée dans le sérum et les urines de 18 malades atteints d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND.

En 1961, DIAMOND (44) fait avec ALLEN (3) une revue sur 25 ans de leurs 30 cas d'anémie hypoplastique congénitale, dont 22 cas ont été soumis à la corticothérapie. Il en définit les 3 critères diagnostiques:

1°) Anémie normochrome, normocytaire, se développant dans la petite enfance.

2°) Défaut des précurseurs de la lignée rouge dans la moelle.

3°) Absence de diminution significative des globules blancs et des plaquettes.

HUGHES (87), en Australie, rapporte 8 cas comportant un nombre important de malformations congénitales associées.

Jean BERNARD (13), en France, fait en 1962 la revue de 68 cas déjà publiés et présente 14 nouveaux cas.

Cette année là DAVEL (40) rapporte le premier cas de race noire.

Depuis 1961-1962 paraissent de nombreuses revues générales étudiant les aspects hématologiques, pathogéniques, évolutifs de la maladie avec contribution de nouveaux cas dont l'intérêt est en général spécifique: caractère familial, malformations associées, investigations para-cliniques.

FÖRARE (62), en 1963, rapporte le premier cas familial concernant des demi-frère et soeur issus de même père et de mère différentes; il émet l'hypothèse d'un caractère génétique de l'affection, avec transmission dominante autosomique.

En 1965, AMAROSE et TARTAGLIA (5) rapportent le premier cas d'anomalie chromosomique découverte dans l'anémie de BLACKFAN-DIAMOND.

En 1967, STARLING (154), Texas, dans une série de 8 cas, rapporte les premières observations où la maladie touche plusieurs générations: le père de deux soeurs atteintes d'anémie hypoplastique congénitale est lui-même porteur de l'affection.

En 1971, C. DRESCH et Jean BERNARD (47) font une revue de 50 cas traités

par corticothérapie, en réunissant trois statistiques importantes:

celle de DIAMOND (1961) ; 22 cas

celle de SJÖLIN (1970) : 6 cas

et celle des auteurs eux-mêmes : 22 cas.

Au total, le nombre de cas d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND publiés en 1972 dépasse 250.

DEFINITION

L'anémie de BLACKFAN-DIAMOND est une anémie normochrome normocytaire, isolée, débutant dans la première enfance, comportant un trouble de l'érythropoïèse médullaire, se manifestant au minimum par une réticulocytopenie, d'évolution chronique, résistant aux traitements anti-anémiques usuels, mais sensible aux corticoïdes, d'étiologie inconnue, mais de caractère génétique probable.

Une définition plus précise se heurte aux conceptions différentes des auteurs en ce qui concerne l'étiologie, l'âge de début, le trouble exact de l'érythropoïèse médullaire, les caractères évolutifs. Les difficultés à définir un cadre plus précis pour cette maladie expliquent les appellations multiples sous lesquelles elle a été rapportée: celle d'"anémie hypoplastique congénitale" utilisée par DIAMOND est la plus communément employée, mais aussi: Erythrogenesis imperfecta (CATHIE), anémie hypoplastique chronique, érythroblastopénie constitutionnelle, érythroblastopénie essentielle chronique (BOPP), érythroblastophtise chronique (GASSER), aplasie isolée de la lignée rouge, anérythroblastose.

A côté de la dénomination de LELONG: "Anémie chronique avec arrêt de la maturation normoblastique", et de celle de JEUNE "Anérythropoïèse idiopathique chronique", les auteurs français ont le plus souvent utilisé le terme d'"anémie hypoplastique du nourrisson ou du petit enfant", puis celui d'"anémie hypoplastique congénitale du petit enfant".

Ces auteurs préfèrent actuellement utiliser le terme d'"anémie de BLACKFAN-DIAMOND". C'est celui que nous avons retenu: il rend justice aux auteurs qui ont les premiers rapporté la maladie sans en limiter trop étroitement le cadre.

C H A P I T R E I I

L E S O B S E R V A T I O N S

Ces 10 observations ont été obligeamment mises à notre disposition par le Professeur JEUNE, le Professeur REVOL, le Professeur MONNET, le Professeur LARBRE, le Professeur Agrégé FREYCON, et le Docteur BRIZARD.

Huit de ces observations ont déjà fait l'objet de publications.

OBSERVATION n° 1

Anne-Marie ROU... (Service du Pr REVOL, n° 15.861)

(déjà publiée références (50), (91), (130), (134), (135), (137)).

RESUME : Anémie isolée avec érythroblastopénie, découverte chez une fillette de 2 ans 5 mois. Rémission obtenue grâce à l'A.C.T.H. La rémission est maintenue pendant près de 7 ans par corticothérapie, d'abord discontinuée pendant deux ans, puis continue par Prednisone. Corticorésistance secondaire acquise au bout de ces 7 ans, contemporaine de la mise en route du traitement d'une comitialité temporaire favorisée par la corticothérapie. Traitement par transfusions pendant 7 ans, avec apparition de signes seulement discrets d'hémochromatose. Décès après 14 ans d'évolution, à l'âge de 16 ans et demi, dans un tableau de choc septique.

ANTECEDENTS: Anne-Marie ROU... est née le 3 avril 1950 de parents bien portants, indemnes d'altération sanguine. Elle a un frère aîné en bonne santé. Le poids de naissance à terme est de 2.600 g.

Si ce n'est la pâleur notée depuis toujours, son développement semble avoir été normal au cours des deux premières années. On ne relève qu'une coqueluche à 20 mois et une rougeole avec complications pulmonaires quelques mois plus tard.

En août 1952, survient une angine banale, à la suite de laquelle la pâleur s'accroît. L'hémogramme révèle alors une anémie à 2.040.000 G.R./mm³. L'enfant est adressée dans le Service du Professeur JEUNE, où elle est prise en charge au point de vue hématologique par le Professeur REVOL.

DIAGNOSTIC: Elle est donc vue pour la première fois le 3 septembre 1952, elle a 2 ans 5 mois.

À l'entrée, l'enfant est hypotrophique (8 kgs, 800) et frappe par sa pâleur généralisée, portant à la fois sur les téguments, les muqueuses et les conjonctives. Il existe un important souffle systolique anémique. Le foie déborde de deux travers de doigt. La rate n'est pas perçue. Il n'y a pas d'adénopathies.

Le bilan hématologique révèle:

Une anémie à 740.000 G.R./mm³, franchement hypochrome (Valeur globulaire: 0,33), avec légère sphérocytose. Globules blancs: 8.400/mm³, avec formule conservée et plaquettes normales.

Le reste du bilan ne montre pas d'hyperhémolyse: Test de COOMBS direct et indirect négatif. La résistance globulaire est normale (Hi: 4,5 %/oo, Ht: 3,6 %/oo). La recherche des agglutinines froides et le test de DONATH-LANDSTEINER montrent l'absence d'anticorps et d'hémolysines. Groupe sanguin ORh +.

Le myélogramme réalisé sur moelle sternale (Pr REVOL) montre: "une moelle riche dans son ensemble, mais qui présente une aplasie portant électivement sur la série érythroblastique: 1 % d'érythroblastes orthochromatiques et 2 % d'érythroblastes ferriprives".

En présence d'une telle anémie, on pratique une première transfusion sanguine. Le taux de globules rouges remonte à 2.750.000, tandis que le myélogramme du 9 septembre confirme l'érythroblastopénie à 7,5 % (0,5 % de polychromatophiles, 0,5 % d'orthochromatiques, 2 % de G.R. nucléés et 4,5 % d'érythroblastes ferriprives).

Le 19 septembre, le myélogramme ne décèle plus que 2 % d'érythroblastes. L'anémie se reproduisant, une seconde transfusion doit être pratiquée.

C'est alors que l'on entreprend une cure d'A.C.T.H. dans le but de stimuler l'érythropoïèse. Le 26 septembre 1952, le nombre de globules rouges est à 3.450.000/mm³. L'A.C.T.H. administrée à la dose de 75 mg/jour pendant 15 jours, entraîne une reprise spectaculaire de l'activité érythropoïétique: 25 % d'érythroblastes au myélogramme du 18 octobre, sans trouble de maturation.

Au cours du mois suivant, on assiste à une rechute rapide de l'érythroblastopénie (3 % d'érythroblastes au myélogramme du 24 novembre 1952), tandis que le taux d'hématies s'abaisse plus lentement.

On pratique alors une troisième transfusion sanguine, et le 18 novembre on entreprend une nouvelle cure de 25 jours d'A.C.T.H. : 75 mg/jour durant les 20 premiers jours, puis 50 mg par jour. On assiste à nouveau à une très riche activité érythroblastique à 40 %, à la fin de cette deuxième série d'injections. Parallèlement, le taux des réticulocytes s'élève à 6 ‰, et les globules rouges atteignent 4.570.000

Une fois encore, cette amélioration n'aura été que transitoire, puisqu'un mois après la seconde cure d'A.C.T.H., l'anémie s'est reproduite à 2.500.000 et on constate une anérythroblastose presque absolue au myélogramme du 17 janvier 1953.

On reprend alors l'A.C.T.H., 75 mg par jour, sans effectuer de nouvelle transfusion. Ce traitement sera interrompu au bout de 21 jours, le 10 février, par une crise convulsive généralisée à prédominance droite, avec élévation de la tension artérielle à 13,5, et à l'électroencéphalogramme très importante altération cérébrale de l'hémisphère gauche, alors que le droit peut être considéré comme normal.

L'A.C.T.H. est reprise le 25 février, à la dose de 30 mg seulement. Cette dose se montre suffisante, puisque le myélogramme du 21 mars montre une moelle riche avec 14,5 % d'érythroblastes, et que le taux des hématies est à 4.400.000 le 3 avril, sans transfusion. L'état général de l'enfant est excellent, son poids est de 13 kg,200, contre 9 kg,800 lors de la mise en route du traitement, il y a six mois.

L'EVOLUTION ULTERIEURE : a été suivie régulièrement pendant 14 ans, d'abord dans le Service du Professeur JEUNE, puis par le Professeur REVOL.

Elle se déroule en deux phases:

Première phase, qui va durer environ 7 ans:

L'enfant est bien stabilisée par la corticothérapie, avec des taux de globules rouges supérieurs à 4.000.000 de globules rouges/mm³, jusqu'en mars 1959. Elle n'aura besoin que d'une seule transfusion en octobre 1953. Cependant, les érythroblastes restent très rares dans la moelle, et les réticulocytes dépassent rarement 1 %.

On utilise d'abord des doses discontinues de cortisone buccale (50 mg par jour, puis 25 mg par jour-), puis de Prednisone, entrecoupées de séries d'injections d'A.C.T.H. pendant deux ans. Puis la Prednisone est donnée chaque jour (7,5 à 10 mg par jour). On assiste alors à une freination très importante de la courbe de croissance, l'enfant ne grandissant presque plus. A 9 ans, à la fin de cette période, elle a une taille de 5 ans (inférieure à moins quatre déviations standard).

Cependant, le développement intellectuel paraît normal. Parallèlement, la comitialité, qui ne s'était manifestée que par quelques malaises en 1954, revient au premier plan du tableau clinique. Il existe des crises convulsives généralisées, mais surtout des absences avec mâchonnement, de type temporales. L'électroencéphalogramme de mai 1959 montre une comitialité électrique focale au niveau de l'hémisphère gauche. L'enfant est mise au Gardéal et à la Mysoline.

On assiste alors à une chute des globules rouges, mise d'abord sur le compte des anticomitiaux, mais qui tient certainement à l'épuisement de l'effet de la corticothérapie.

Quelques transfusions devront donc être pratiquées en 1959, environ une tous les deux mois.

La splénectomie réalisée le 1er décembre 1959 n'a eu aucun effet sur le taux des globules rouges.

Une cure de 19 Norandrosténolone, poursuivie pendant trois mois, en association avec la corticothérapie, a entraîné une augmentation de taille indiscutable, mais aussi de petits signes de virilisation, et aucun effet hématologique.

La corticothérapie, maintenant inefficace, est donc interrompue en mai 1960. Reprise quelques mois plus tard pendant deux mois sans aucun résultat, elle est définitivement abandonnée.

La seconde phase dure elle aussi sept ans:

L'échec secondaire de la corticothérapie oblige donc à transfuser l'enfant à partir de 1959; elle a 9 ans. Les transfusions seront régulièrement réalisées toutes les 3 à 4 semaines, avec 250 ml de globules rouges, maintenant le taux d'hématies autour de 2.000.000

La croissance a repris normalement depuis l'arrêt des corticoïdes, mais l'important retard ne sera pas rattrapé. La puberté semble s'effectuer normalement, à 14 ans. Il existe de grosses difficultés scolaires et psychologiques, favorisées par l'entourage. La comitialité est bien

contrôlée lorsque le traitement, associant toujours Gardénal et Mysoline, est régulièrement pris.

Malgré un nombre très important de transfusions, les stigmates cliniques d'hémochromatose ne sont pas majeurs: la pigmentation cutanée et l'hépatomégalie restent extrêmement discrètes.

Le fer sérique est constamment élevé, autour de 240 gammas. Mais le test à la Deferoxamine, réalisé il est vrai à dose faible, est négatif:

La sidérurie de base, à 340 gammas par 24 h., ne dépasse pas 1914 gammas par 24 h. au cours des 5 jours où sont pratiquées les injections intramusculaires de Deferoxamine. La sidérurie n'est donc multipliée que par un coefficient allant de 3 à 6. Ce test est réalisé en octobre 1962, après 3 ans et demi de transfusions. Des injections de Deferoxamine seront régulièrement pratiquées par la suite après chaque transfusion.

Le caryotype réalisé en 1966 (Dr REQUIN) est normal: 46 XX. Sur 21 mitoses, 7 comportent des lacunes et cassures, mais le nombre de mitoses examinées est faible. Il n'y a pas d'anomalie ou de particularité au niveau des autosomes.

Le décès survient inopinément dans un tableau de choc septique, trois jours après une transfusion, le 12 décembre 1966, l'enfant a 16 ans et demi.

OBSERVATION n° 2

Pierre MOR... (Service du Pr REVOL, n° 17.124)

(déjà publié réf: (135); (137)).

RESUME : Anémie normochrome, avec réticulocytopenie et érythroblastopenie, accompagnée d'une discrète éosinophilie et neutropénie, sans autre anomalie hématologique, découverte chez un garçon de 19 mois.

Traitée par transfusion pendant quatre ans, avec apparition de signes cliniques d'hémochromatose.

Rémission obtenue par corticothérapie commencée au bout de quatre ans d'évolution, qui se maintient après huit ans de traitement d'entretien.

L'hémochromatose persiste, avec retard pubertaire à 13ans et demi.

ANTECEDENTS : Pierre MOR... est né le 20 novembre 1958, à TANANARIVE, de parents non consanguins. Sa mère, 39 ans, a présenté au cours de chacune de ses grossesses une anémie rebelle aux traitements habituels. Son père, 35 ans, a un psoriasis. C'est le troisième enfant de la fratrie; ses deux soeurs aînées ne présentent pas d'anémie, mais l'une d'elles a de l'eczéma.

Pierre est né à terme, au poids de 3 kgs,950, par forceps. On n'a pas noté d'ictère néonatal. C'est au cours de la première année, vers 4-5 mois, que la pâleur est d'abord notée, à l'occasion d'une vaccination anti-variolique. Ce n'est qu'à huit mois qu'elle motive un examen montrant une anémie à 3.000.000 de GR/mm³, et une tentative de traitement est faite par fer et vitamine B12 (INFERON). Malgré cette thérapeutique, la pâleur s'accroît, alors que le développement est par ailleurs normal, et l'anémie atteint 1.500.000 GR/mm³ à un an. Un myélogramme réalisé alors montre une érythroblastose à 54 %, avec mégaloblastose et arrêt de maturation des érythroblastes. On relève en outre une formule inversée pour 4.960 globules blancs par mm³. Le taux des plaquettes est normal. Au cours des mois suivants, malgré l'association thérapeutique de Fer, Vitamine B12, Extraits hépatiques et Leuco 4, l'anémie persiste autour de 2 millions de GR/mm³, ainsi que la tendance neutropénique.

Pierre quitte Madagascar en Juillet 1960. Il est alors adressé au Professeur REVOL.

DIAGNOSTIC: le 9 juillet 1960, Pierre est vu pour la première fois. Il a dix neuf mois.

Son développement staturo-pondéral est satisfaisant.

Malgré une pâleur cireuse, il reste vif et enjoué, il mange et dort normalement.

L'examen physique est tout à fait négatif; il n'y a aucune note ictérique; le foie, la rate et les ganglions ne sont pas perçus.

Le bilan hématologique:

- confirme l'anémie profonde, avec 1.440.000 globules rouges par mm³ et une hémoglobine à 35 %. La valeur globulaire est de 0,95. Les globules blancs sont à 8.700/mm³; la tendance à l'inversion de la formule persiste, avec 24 % de polynucléaires neutrophiles. Le taux des plaquettes est conservé, à 204.000/mm³.
- il montre l'absence complète de réticulocytes par deux fois à 0 %, et l'absence d'hémolyse avec bilirubinémie, résistance globulaire normale, test de COOMBS négatif.
- Le myélogramme objective une érythroblastopénie à 7 % au sein d'une moelle riche par ailleurs où les autres lignées granuleuses et mégacaryocytaires sont bien représentées.

Le diagnostic d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND est porté.

LE TRAITEMENT ET L'EVOLUTION : se déroulent en deux phases:

I - Pendant quatre ans

1°) Après un bref essai de traitement par anabolisants: 19 Norandro-sténolone (DURABOLIN) 20 mg I.M. par semaine pendant un mois, l'anémie s'est accentuée à 1.110.000 GR/mm³, la réticulocytose reste nulle.

2°) On entreprend donc un traitement par transfusions, redoutant les effets secondaires de la corticothérapie chez un jeune enfant, d'autant qu'il commence à présenter de violentes "crises nerveuses" de type spasme du sanglot.

- Les transfusions sont réalisées avec des globules déplasmatisés par unités de 500 cm³, au rythme d'environ une tous les deux mois, entre août 1960 et juin 1961, soit six flacons jusqu'à cette date;
- En septembre 1961, à l'âge de 2 ans 10 mois, l'enfant repart pour Madagascar où il passe un peu plus de deux ans, jusqu'en novembre 1963. Les transfusions y sont poursuivies à peu près au même rythme d'une tous les deux mois, l'enfant recevant chaque fois 600 cm³ de sang complet, en tout onze flacons. En juillet-août 1963, l'enfant est rentré en France pour des vacances. Il est revu en consultation et reçoit un flacon de 500 cm³ de purée globulaire.
- Retour définitif de TANANARIVE à la fin de l'année 1963 et jusqu'en août 1964 il reçoit encore trois transfusions de 500 cm³ de purée globulaire, l'une à Chambéry à l'occasion d'une fracture du fémur, les deux autres à LYON.

Pierre a donc reçu au total environ onze litres et demi de sang en quatre ans, les transfusions étant réalisées de manière à maintenir le chiffre des globules rouges au-dessus de 2.000.000/mm³, mais

avec parfois des chiffres beaucoup plus bas (880.000 GR/mm³ en juin 1964), toujours remarquablement supportés par l'enfant.

3°) L'administration de rognons crus, 100 g par jour, avait été associée aux transfusions pendant six mois, d'octobre 1960 à mars 1961. Elle semble avoir été sans effet, quoi qu'il soit difficile d'en juger, car l'enfant les prenait mal, ou même pas du tout. Elle n'a cependant pas permis d'espacer les transfusions de plus de deux mois, rythme habituel par la suite.

Cependant certaines particularités hématologiques sont à noter au cours de cette période:

- L'inversion persistante de la formule blanche, avec taux de polynucléaires souvent autour de 30 %. Cependant, le chiffre global des globules blancs étant habituellement entre 7.000 et 8.000/mm³, on ne peut parler de neutropénie en valeur absolue.
- L'existence d'une éosinophilie, variant entre 2 % et 21 %. Celle-ci a d'abord été mise sur le compte d'une lambliaze diagnostiquée en novembre 1960, mais elle a persisté plusieurs mois après l'éradication du parasite.
- Le taux des réticulocytes, enfin, est resté constamment très bas: inférieur à 2 %/100. Un seul chiffre un peu plus élevé a été noté une fois, à 5 %/100 le lendemain d'une transfusion.

Un myélogramme de décembre 1961 montre 28,5 % d'érythroblastes quantitativement normaux, mais avec défaut de maturation au stade terminal.

Mis à part les spasmes du sanglot violents, avec électroencéphalogramme normal, qui ont persisté jusqu'à l'âge de 5 ans, aucune affection intercurrente notable n'est survenue au cours de cette période: en particulier pas de tendance particulière aux infections.

En conséquence des transfusions répétées, apparaît une élévation de la sidérémie:

- à 219 gammas/100 ml en janvier 1961, 2 mois 10 jours après la deuxième transfusion
- à 303 gammas/100 ml en août 1962, après 2 ans de transfusion;
- à 322 gammas/100 ml en juin 1964, et 159 en août 1964, sous Deferoxamine (DESFERAL).

En effet, en août 1962, est réalisé un test à la Deferoxamine sur sept jours, selon la méthode et les résultats suivants:

Deferoxamine	Sidérurie gammas/24 h	Sidérémie gammas/100 ml
Avant 200 mg IV	94	282
200 mg IM	3.400	
200 mg IM	1.899	
200 mg IV	2.802	
200 mg IM	2.052	
200 mg IM	3.562	320
200 mg IM	2.610	
	700 (Diurèse 100 ml?)	

Le résultat du test est donc franchement positif, puisque la sidérurie est multipliée par 20 à 35 sous l'effet des injections.

A partir de cette date, des injections de Deferoxamine seront pratiquées après chaque transfusion: d'abord sept injections de 250 mg après chaque transfusion, puis quinze injections en mars 1964, et enfin vingt injections à partir de juin 1964.

Ceci n'empêche pas des stigmates cliniques d'hémochromatose d'apparaître: l'hépatomégalie à 2 TDD au-dessous du rebord costal est déjà constatée pour la première fois en août 1962, après deux ans de transfusions, au moment de la mise en route du traitement par Deferoxamine. Celle-ci persiste par la suite. L'apparition d'une nuance ardoisée de la pâleur est notée en juin 1964, après près de quatre ans de transfusions.

II - C'est pourquoi, en août 1964, on décide d'entreprendre une tentative de corticothérapie.

L'enfant a alors 5 ans 8 mois, les premières transfusions datant de quatre ans. La numération formule montre 2.940.000 GR/mm³, avec hémoglobine à 60 %. Son poids de 18 kg, et sa taille de 115 cm sont tout à fait normaux pour l'âge. L'examen retient un teint gris, une hépatomégalie à 2 travers de doigt, la rate n'est pas perçue, la tension artérielle est à 9/6. Le traitement est entrepris avec Prednison 30 mg par jour (2 mg/kg/j.). Les injections périodiques de Deferoxamine sont poursuivies.

Pierre doit alors quitter la région lyonnaise pour habiter CHOLET où il est suivi par le Docteur HUMEAU jusqu'en septembre 1967 (il a neuf ans),

puis il habite LIMOGES où il est encore actuellement suivi par le Docteur MALINVAUD.

L'effet de la corticothérapie a été positif, et a entraîné la rémission, avec remontée du taux de globules rouges à 3.500.000/mm³ après trois semaines de traitement. Le chiffre des réticulocytes, qui n'a pas été suivi dans l'intervalle, est alors de 7 ‰. Ce chiffre se maintient tandis que dans les semaines suivantes la posologie est réduite. On passe à un traitement discontinu à base de Méthyl Prednisone (BETALONE), qui permet de maintenir les globules rouges aux environs de 3.300.000/mm³, avec seulement une transfusion par an au cours des trois premières années. Dans les années qui suivent, les variations du chiffre globulaire vont devenir plus importantes. En effet, l'enfant grandissant prend son traitement de façon fantaisiste. Deux rechutes, l'une à 2.050.000/mm³ en octobre 1970, et l'autre à 1.890.000 GR/mm³ en mai 1971, sont liées à un abandon par l'enfant du traitement pendant deux mois. Elles réagissent bien à la reprise du traitement sous contrôle strict, et ne nécessitent pas de nouvelle transfusion.

Une association temporaire avec Oxymétholone (NASTENON), entre 1965 et 1967, n'a pas modifié le tableau et a donc été abandonnée à partir de septembre 1967.

L'effet du traitement sur l'érythropoïèse médullaire apparaît variable. En effet:

- L'étalement médullaire de juillet 1967, après un an de corticothérapie, montre une lignée érythroblastique représentant 28 % des éléments, sans trouble de maturation, donc tout-à-fait normale.
- De même, le myélogramme d'octobre 1970, pratiqué à l'occasion d'une rechute, montre 19,5 % d'érythroblastes, tous les stades étant bien représentés (proérythroblastes: 0,5 %; érythroblastes basophiles: 3 %; érythroblastes polychromatophiles: 8 %; érythroblastes orthochromatiques: 8%).
- Mais, en septembre 1967, pour un chiffre globulaire il est vrai un peu bas, à 2.700.000 GR/mm³, il existe à la fois une érythroblastopénie à 4 % et une diminution relative des derniers stades de maturation (érythroblastes basophiles: 2 %; érythroblastes polychromatophiles: 1 %; érythroblastes orthochromatiques: 1 %).

A signaler que persistent: l'éosinophilie, quoique à des chiffres moindres (maximum à 9,5 %) et l'inversion de la formule avec un minimum de 14 % de polynucléaires neutrophiles pour 6.840 globules blancs. Les différents myélogrammes montrent cependant une lignée granuleuse au pourcentage normal, bien représentée à tous les stades, et n'ont jamais objectivé d'éosinophilie médullaire.

ETAT ACTUEL: Lors du dernier examen, en avril 1972, Pierre a 13 ans et demi. Son anémie est bien supportée et lui permet en particulier de faire un peu de sport. Il existe un discret syndrome Cushingoïde marqué par un

faciès lunaire. Il mesure 1m,48, se situant à -1 déviation standard par rapport à la moyenne. Le retentissement de la corticothérapie sur le développement statural est donc faible, d'autant que ce retard peut être également mis sur le compte de l'hémochromatose. En effet, les signes cliniques d'hémochromatose ne se sont pas améliorés: le teint reste gris, le foie est augmenté de volume, on ne constate aucun caractère sexuel secondaire annonciateur de puberté (les examens endocriniens faits en juin 1968 avaient montré une glycémie normale à 1,08 g/l, un cholestérol bas à 1,34 et des corticoïdes urinaires diminués à 0,8 mg/24 h pour les 17 cétostéroïdes, et 0,6 mg/24 h pour les 11 hydroxycorticostéroïdes).

L'hémogramme montre une anémie à 2.580.000 /mm³ et une hémoglobine à 10,2 g/100 ml, avec 3.700 GB/mm³, dont 31 % de PN et 7 % de polynucléaires éosinophiles, 168.000 plaquettes.

Le traitement d'entretien actuel est de 8 mg de Méthyl Prednisone par jour.

OBSERVATION n° 3

Catherine FAR... (Service du Professeur JEUNE, n° 5.207)

(déjà publiée pour l'aspect cyto-génétique: réf. 130).

RESUME : Anémie avec réticulocytopénie et érythroblastopénie découverte chez une fillette de treize mois. Effet positif du traitement corticoïde avec réticulocytose au dixième jour. Maintien de la rémission lors de la réduction, puis de l'arrêt progressif du traitement corticoïde sur une période de six ans. Rémission qui se maintient deux ans neuf mois après la suppression de tout traitement.

ANTECEDENTS: Catherine FAR... est née le 13 octobre 1962, en Ardeche, d'un père de 23 ans, en bonne santé, et d'une mère du même âge présentant une surdité acquise depuis deux ans. C'est le troisième enfant de la fratrie: son frère a tendance à constituer facilement des hématomes et présente souvent des épistaxis, parfois spontanés; sa soeur est en bonne santé.

La grossesse et l'accouchement se sont déroulés normalement. Le poids de naissance à terme est de 2.850 g. La première année se déroule sans accident pathologique. Le développement staturo-pondéral et psycho-moteur est normal.

En novembre 1963, elle a 13 mois. Un état de choc avec perte de connaissance lors de la première injection de vaccin DT motive son admission à l'Hôpital d'AUBENAS.

Là, l'enfant ayant recouvré un bon état clinique et sa gaîté, on découvre une anémie profonde à 1.400.000 mm³. Par ailleurs, il n'y a pas d'hyperhémolyse, pas de trouble de la coagulation; le myélogramme est normal avec 25 % d'érythroblastes, mais les Webers sont positifs six fois entre le 6 et le 20 novembre 1963. Il n'y a pas de parasite dans les selles, et les radiographies barytées de l'estomac et du côlon sont normales.

Après quatre transfusions de 125 cm³ de sang, une laparotomie est décidée et réalisée le 20 novembre 1963: elle ne découvre ni angiome, ni diverticules de MECKEL, mais de nombreuses adénopathies mésentériques. Une appendicectomie de principe est réalisée.

Dans les suites, l'anémie se reproduisant, l'enfant est adressée pour investigations complémentaires.

DIAGNOSTIC: Catherine est donc adressée à la Clinique Médicale Infantile A, Service du Professeur JEUNE, le 17 décembre 1963. Elle a 14 mois.

C'est un nourrisson de développement statural normal (T : 75 cm), présentant une discrète hypotrophie pondérale à - 1,5 DS (P = 8.600 g). La pâleur est marquée; l'examen clinique est par ailleurs pauvre: le foie est discrètement augmenté de volume, la rate n'est pas perçue, il n'y a

pas d'adénopathies, pas de signe de retentissement cardio-vasculaire de l'anémie.

Les investigations paracliniques montrent:

- une anémie à 2.670.000 GR/mm³, avec 8,4 g d'hémoglobine/100 ml, conservation du chiffre des globules blancs (6.200/mm³) avec une formule normale et des plaquettes à 214.000/mm³.
- La réticulocytopénie notée dès l'entrée à 3 ‰ est trouvée à plusieurs reprises (1 ‰ et 0,5 ‰).
- Par ailleurs:
 - . Il n'y a pas de signe d'hyperhémolyse: la bilirubinémie n'est pas augmentée, le test de COOMBS direct est négatif, la recherche d'auto-agglutination à chaud et à froid est négative; tout au plus la résistance osmotique est-elle légèrement augmentée (H_i: 4,6 ; H_t: 3,1; H 50 % 4,3; résistance mécanique: 12 %).
 - . Il n'y a pas de troubles de la coagulation;
 - . Les Webers pratiqués dans des conditions techniques strictes sont négatifs pendant trois jours à trois reprises (deux fois en décembre et une fois en janvier 1964). Les coprocultures répétées ne montrent ni germe, ni parasite digestif.
 - . Les radiographies oeso-gastriques, le transit du grêle et le lavement baryté sont normaux.
 - . Groupe sanguin B Rh -.
- Le fer sérique est élevé, à 245 gammas/100 ml le 21 décembre 1963 (plus d'un mois après la transfusion) avec un coefficient de saturation de la sidérophylle à 0,77.
- Le myélogramme du 28 décembre 1963 montre (Pr GERMAIN): "une moelle de densité cellulaire normale, où la série érythroblastique ne représente que 10 % des éléments sans blocage de maturation, les éléments étant souvent altérés. Les autres lignées sont normales: la lignée granuleuse représente 45 % du frottis; la lymphocytose à 35 % est à la limite supérieure de la normale pour l'âge.
- Un deuxième étalement de moelle du 8 janvier 1964 montre, au sein d'une moelle riche, avec nombreux mégacaryocytes et éosinophilie nette: une anérythroblastose presque totale, avec moins de 1 % d'érythroblastes. Le taux des réticulocytes médullaires est à 0,4 %.

Entre temps, l'anémie s'est accentuée progressivement jusqu'à 1.690.000 GR/mm³ le 2 janvier; une transfusion de 250 cc de sang a donc été pratiquée le 3 janvier 1964.

Ainsi, le diagnostic d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND est porté; sur cette anémie isolée, avec réticulocytopénie et érythroblastopénie, la

possibilité d'hémorragie digestive d'abord évoquée ayant pu être formellement éliminée.

La recherche d'acide anthranilique dans les urines, pratiquée alors, est négative avant et après charge en tryptophane. Le test au tryptophane réalisé avec dosage de l'acide xanthurénique, de la N₁ méthyl nicotinamide, et la chromatographie avant et après charge, est normal.

L'étude cytogénétique est réalisée alors sur culture de sang périphérique (Dr REQUIN); elle sera répétée trois fois par la suite (l'enfant ayant deux ans et demi, quatre ans et dix ans); 68 mitoses au total sont examinées: le caryotype est normal, 46 XX, il n'existe pas d'anomalie de structure, pas d'augmentation de la fragilité chromosomique, une discrète inégalité des chromosomes 16 n'est notée que dans trois mitoses au total.

L'examen en fluorescence et en dénaturation, réalisé en octobre 1972, confirme l'absence d'anomalie autosomique notable.

Le 19 janvier 1964, Catherine a 16 mois; on entreprend la corticothérapie avec Prednisone, 2 mg/kg/jour, soit 20 mg/jour. On obtient ainsi une réponse réticulocytaire à 43 % le 1er février 1964, au dixième jour du traitement; celle-ci atteint son maximum à 60 % au vingtième jour de traitement; tandis que le taux des globules rouges à 2.320.000/mm³ et l'hémoglobine à 6,2 g au départ atteignent 2.930.000/mm³ et 10 g au bout d'un mois. Le myélogramme contrôlé au bout d'un mois et demi de traitement (le 28 février 1964) montre (Pr GERMAIN): une série érythroblastique en pourcentage normal (27 %), certains érythroblastes présentant une tendance macroblastique plus ou moins marquée, mais l'équilibre entre les différents stades évolutifs restant normal.

Une rémission est donc obtenue grâce à la corticothérapie.

L'EVOLUTION ULTERIEURE : Suivie pendant près de neuf ans, voit le maintien de la rémission. Elle se fait en trois périodes:

1°) Au bout d'un mois de traitement, on réduit progressivement la posologie de la Prednisone, maintenue à dose journalière. Cette période s'étale sur un an; l'enfant va de 16 à 28 mois.

On atteint ainsi progressivement la dose de 3 mg/jour. Cette réduction est bien supportée sur le plan hématologique, puisque le chiffre de globules rouges se maintient constamment au-dessus de 3.400.000/mm³.

Cependant, la posologie faible n'empêche pas:

- . l'apparition d'un syndrome Cushingoïde, avec prise de poids excessive à répartition facio-tronculaire;
- . et le ralentissement de la croissance, l'enfant passant d'une taille normale à une taille à -2 déviations standard à la fin de cette période.

2°) A partir de février 1965, et jusqu'en janvier 1970 (l'enfant a alors 7 ans et 2 mois), pendant cinq ans, on maintient une corticothérapie discontinue à faible dose:

- Prednisone 5 mg 1 jour sur deux jusqu'en août 1967: le taux des globules rouges a alors tendance à se stabiliser à des chiffres plus bas, entre 2.700.000/mm³ et 3.400.000, descendant parfois au-dessous de 2.500.000/mm³ mais le myélogramme reste satisfaisant: en septembre 1966: la lignée érythroblastique représente 18 % du frottis médullaire, sans trouble de maturation. Cliniquement, l'anémie est bien supportée; l'examen physique est négatif, le foie n'est plus perçu. Une varicelle, survenue en avril 1967, a été particulièrement forte et durable. La taille évolue dans le couloir de -2 DS; la légère obésité persiste, mais sa répartition facio-tronculaire s'est estompée.
- Puis Prednisone 5 mg deux jours par semaine d'août 1967 à janvier 1970: cliniquement, l'état reste très satisfaisant; la taille de Catherine rejoint la normale. Le taux d'hématies se maintient encore à un chiffre assez bas, aux alentours de 3.000.000/mm³. Les myélogrammes répétés montrent une lignée érythroblastique parfois un peu diminuée en nombre (10 %, 15 %) ou avec de discrets troubles de maturation. Un nouveau bilan complet pratiqué pendant cette période, en janvier 1969, montre entre autres: une électrophorèse de l'hémoglobine et un taux d'enzymes globulaires normaux; les taux d'acide folique, de vitamine B12, de vitamine B6 avant et après charge en pyridoxine, sont normaux. Les radiographies montrent un âge osseux normal; il n'y a pas d'ostéoporose, en particulier au niveau de la colonne vertébrale.

Une étude du métabolisme du fer par une épreuve au fer radio actif 59 donne les résultats suivants: "la disparition du fer plasmatique et son incorporation globulaire sont normales; aux comptages externes, on note une fixation hépatique précoce (dès la première minute après injection) qui reste stationnaire pendant toute l'épreuve; cette fixation hépatique précoce se retrouve habituellement dans les hypoplasies médullaires, souvent d'ailleurs à un taux plus élevé; l'activité maximum au niveau du sacrum (au premier jour) est un peu faible, sans que l'on puisse en tirer de conclusion; en somme, mise à part cette fixation hépatique précoce, l'épreuve peut être considérée comme normale". Enfin, à l'étude du fer médullaire par coloration de PERLS: "on ne voit pratiquement pas de fer extra érythroblastique; par contre, les érythroblastes contiennent presque tous du fer, en général plusieurs grains, mais sans ring-cells, et il y a d'assez nombreux sidérocytes". Ce résultat est interprété comme la manifestation persistante d'un certain défaut d'utilisation du fer par les érythroblastes.

Ainsi, après plus de six ans d'évolution, sous traitement corticoïde, l'association d'une anémie persistante autour de 3.000.000/mm³, d'une érythroblastopénie modérée, d'une altération discrète de l'épreuve au fer radio actif de type hypoplasie médullaire, montre bien qu'on est en présence d'une rémission et non pas d'une normalisation sous traitement.

3°) Enfin, la corticothérapie est interrompue le 20 janvier 1970, après six ans et demi d'évolution; Catherine a 7 ans 4 mois. Depuis lors,

elle est régulièrement suivie: l'état clinique reste bon, quoiqu'on note parfois une certaine pâleur; Catherine poursuit une scolarité normale; son développement staturo-pondéral reste satisfaisant. Le taux de globules rouges se maintient aux chiffres antérieurs (entre 2.630.000 et 3.400.000 GR/mm³). Aux différents myélogrammes, la lignée érythroblastique représente toujours 10 à 15 % des éléments; la sidéroblastose persiste à la coloration de PERLS.

ETAT ACTUEL : Lors du dernier examen, en septembre 1972, Catherine est une jolie fillette de 10 ans, brune aux yeux bleus. Son poids de 31,9 kg et sa taille de 131 cm sont normaux. Elle est un peu pâle, mais le reste de l'examen est négatif. À la numération, on compte 3.300.000 GR/mm³, 4.500 GB et 180.000 plaquettes; le taux des réticulocytes reste bas à 3 %.

Deux ans neuf mois après l'arrêt du traitement corticoïde, la rémission reste donc stable.

OBSERVATION N° 4

Alfred KER... (Service du Professeur JEUNE, n° 6.683).

(déjà publiée pour l'aspect cyto-génétique, réf. n° 130)

RESUME : Anémie isolée, normochrome avec réticulocytopénie accompagnée de troubles de maturation de la lignée érythroblastique, découverte chez un garçon de neuf mois et demi. Rémission obtenue grâce au traitement corticoïde. Maintien d'un traitement d'entretien discontinu après échec d'une tentative de sevrage. Evolution suivie jusqu'à l'âge de huit ans. Le caryotype montre une particularité au niveau du chromosome 16.

ANTECEDENTS: Alfred KER... est né le 25 juillet 1964, à SAINT ETIENNE, d'un père de 47 ans, égyptien, sourd-muet, et d'une mère française de 35 ans en bonne santé. C'est le troisième enfant de la fratrie, son frère, 15 ans, et sa soeur, 13 ans, sont en bonne santé; ils ne présentent en particulier ni ictère, ni anémie.

La naissance, au poids de 2.050 g., s'est déroulée sans incident au bout de huit mois d'une grossesse normale. D'emblée, la pâleur est remarquée, alors que le jeune prématuré est élevé en couveuse; au 17ème jour, la numération formule montre une anémie à 4.190.000 avec hémoglobine à 11,5 g. A trois mois et demi, l'enfant est hospitalisé avec un chiffre globulaire de 2.090.000/mm³ et un taux d'hémoglobine à 5 g. Le diagnostic d'anémie du premier trimestre du prématuré est porté, et une transfusion de 250 ml remonte le taux d'hématies à 4.880.000/mm³.

Au cours des six mois suivants, l'anémie se reproduit pour atteindre le chiffre de 1.500.000/mm³, avec valeur globulaire à 1,05 le 4 mai 1965. Alfred est alors adressé à la Clinique Médicale Infantile A, Service du Professeur JEUNE, pour examens complémentaires.

DIAGNOSTIC: L'enfant est donc vu pour la première fois le 5 mai 1965. Il a neuf mois et demi. Sa taille est normale, à 70,5 cm, avec légère hypotrophie pondérale à -1 déviation standard (7,900 kg).

A l'examen: le nourrisson est brun aux yeux sombres, sa pâleur est marquée, mais l'anémie ne se manifeste par aucun signe fonctionnel. Le foie, la rate et les ganglions ne sont pas perçus. Il n'y a ni ictère, ni subictère, enfin aucune hémorragie extériorisée n'est notée.

Il est à souligner qu'il existe une malformation du pouce droit, dont la deuxième phalange, d'aspect tubulaire, est recourbée sur le bord cubital avec impossibilité d'extension sur la phalange proximale.



Fig. 1

Les examens para-cliniques montrent:

- une anémie à 1.600.000 GR/mm³, avec 4,8 g d'hémoglobine/100 ml, avec taux de globules blancs et de plaquettes normaux, sans anomalie de la formule.

L'absence de réticulocytose: le taux des réticulocytes est trouvé à 9 ‰, 4 ‰ et 10 ‰ au maximum.

- Deux myélogrammes révèlent:

Le 12 mai (Pr GERMAIN): "une série granuleuse relativement abondante, de nombreux mégacaryocytes. La série érythroblastique représente 10 % de la formule".

Le 31 mai: "Moelle de densité normale, avec série granuleuse 58 %, lymphocytes 25 %, cellules réticulo-endothéliales 2 %, série rouge 17 % (proérythroblastes 1 %, érythroblastes basophiles 2 %, érythroblastes polychromatophiles 10 %, érythroblastes orthochromatiques 3 %, globules rouges nucléés 1 %), donc une série érythroblastique en pourcentage normal, mais déviée vers les stades jeunes, avec tendance à l'arrêt de maturation au stade d'érythroblaste polychromatophile.

- Par ailleurs, des éléments négatifs:

Il n'existe pas de signes d'hyperhémolyse: le taux de bilirubine est

normal (bilirubine totale = bilirubine indirecte = 0,5 mg/100 ml); la résistance globulaire est normale (Hi : 4,3; Ht: 3,1, résistance mécanique: 10 %); le test de COOMBS direct, la recherche d'auto-agglutinines à chaud et à froid sont négatifs. Le groupe sanguin de l'enfant est O Rh +, il est compatible avec celui de sa mère (A Rh +).

Le dosage des enzymes érythrocytaires montre une activité générale élevée par rapport aux moyennes habituelles (portant en particulier sur l'hexokinase, la phosphoglucomutase, la glucose-6-phosphate isomérase, la glucose-6-phosphate déshydrogénase, la glutathion réductase).

La recherche d'hémorragie digestive infra-clinique par les Wébers est négative.

Devant cette anémie normochrome avec réticulocytopénie et érythroblastopénie (modérée) avec arrêt de maturation, le diagnostic d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND est porté.

On réalise alors:

- une recherche d'acide anthranilique dans les urines, qui est négative avant et après charge en tryptophane.

L'ensemble du test de charge en tryptophane avec dosage quantitatif et étude chromatographique des métabolites est normal.

- Une enquête génétique (Dr REQUIN - Dr FRAISSE):

- a) sur les dermatoglyphes des deux mains; on note d'importantes anomalies, surtout à droite:

- . l'ébauche des plis d'opposition; le pli est presque nul à droite;
- . les vestiges de la zone carpienne
- . un t" à droite
- . l'indice de CUMMINS (I.C.) est supérieur à 31.

- b) Le caryotype réalisé lors du bilan initial a été répété trois fois par la suite sur culture de sang périphérique et de moelle osseuse. Au total, 57 mitoses ont été examinées au niveau du sang périphérique: la formule est normale, 46 XY; il n'existe pas d'augmentation de la fragilité chromosomique; on note dans 29 mitoses sur 57 un grand chromosome 16, très supérieur en taille à son homologue. Cet aspect est retrouvé dans 4 mitoses sur 9 au niveau de la moelle osseuse.

Les caryotypes réalisés chez la soeur et la mère sont tout à fait normaux: 46 XX, sans anomalie.

Le caryotype du père montre: une formule normale 46 XY; dans les 14 mitoses examinées: "on note une inégalité des chromosomes 16, l'un d'eux étant beaucoup plus grand que son homologue, à la fois par les bras courts et par les bras longs, avec cependant accentuation des bras longs. La constriction physiologique affectant le chromosome 16 donne parfois une inégalité, mais

dans le cas présent, la différence de taille entre les deux chromosomes est très supérieure à celle que l'on peut observer habituellement".

Il s'agit donc bien chez Alfred de la transmission d'un marqueur génétique.

" La dénaturation par la chaleur a précisé chez Alfred et chez son père l'image de la constriction secondaire. La zone achromique représente environ un tiers du matériel total. Par ailleurs, l'ensemble du caryotype ne montre pas de variation de la séquence des bandes" (Dr FRAISSE).

La fluorescence confirme les données précédentes.

Ayant pu éviter de transfuser l'enfant, dès le 18 mai 1965 on met en route la corticothérapie avec Prednisone 2,5 mg/kg/jour, soit 20 mg par jour. Quoiqu'aucune réticulocytose franche ne soit obtenue, le taux des globules rouges remonte progressivement à 2.100.000/mm³ au septième jour avec 20 ‰ réticulocytes et à 2.440.000/mm³ avec 13 ‰ réticulocytes au quatorzième jour. La dose d'attaque n'est maintenue que pendant trois semaines, et dès le 14 juin 1965 on commence à diminuer la posologie.

Ainsi, la rémission a été obtenue grâce à la corticothérapie.

L'EVOLUTION ULTERIEURE: est suivie régulièrement depuis, d'abord dans le Service du Professeur JEUNE, et depuis septembre 1971 au Centre Hospitalier de SAINT ETIENNE (Pr. Agr. FREYCON).

1°) Au cours d'une première période de 5 mois et demi, du 4 juin au 15 novembre 1965, la sensibilité au traitement corticoïde se trouve confirmée, et une diminution progressive de la posologie, puis un sevrage complet sont tentés, avec arrêt de la Prednisone le 15 novembre 1965; Alfred a seize mois.

L'état clinique reste bon; il ne survient aucun incident intercurrent. Il faut cependant noter l'apparition d'un syndrome Cushingoïde marqué avec, pendant les trois premiers mois, prise de poids excessive de 3 kg pour un gain statural de 1 cm seulement, la croissance staturale ayant tendance à se freiner.

Sur le plan hématologique: le taux des globules rouges atteint 4.100.000 après un mois et demi de traitement, pour se maintenir à ce chiffre. Le 15 novembre, on a 4.000.000/mm³ de globules rouges, pour 13 g d'hémoglobine et 5 ‰ réticulocytes. Le myélogramme fait au bout de deux mois de traitement montre (Pr GERMAIN): "10 % d'érythroblastes, sans trouble notable de maturation".

2°) La seconde période comportera la reprise du traitement corticoïde et la recherche d'une dose d'entretien discontinue efficace. Elle commence alors qu'Alfred a 17 mois et se poursuit encore actuellement, l'enfant ayant atteint ses huit ans.

En effet, dès le 17 décembre 1965, un mois après l'arrêt de la Prednisone, l'anémie s'est reproduite à 2.400.000/mm³, les réticulocytes

restant à 15 ‰, tandis qu'au myélogramme existe une érythroblastopénie, sans trouble de maturation: "lignée granuleuse 73 %, lymphocytes 18 %, lignée érythroblastique 6 % (dont proérythroblastes 0 %, érythroblastes basophiles 0 %, érythroblastes polychromatophiles 3 % et érythroblastes orthochromatiques 3 %)."

On reprend donc la corticothérapie à la dose d'attaque initiale, avec à nouveau effet positif et remontée du taux des hématies; la réticulocytose est cette fois plus marquée, à 25 ‰ au treizième jour de traitement.

Secondairement, l'évolution suivie pendant six ans et demi est marquée par:

a) Le problème d'adaptation de la dose d'entretien en oscillant entre deux écueils:

- celui des effets secondaires de la corticothérapie qui amène à choisir un traitement discontinu:
 - 1 jour sur deux dès mars 1965 (l'enfant a 21 mois);
 - 1 jour sur trois en mars 1969 (l'enfant a 4 ans 3 mois);
- et celui des rechutes de l'anémie, qui obligent à augmenter des posologies jusqu'à 20 mg un jour sur deux, puis 30 mg un jour sur trois, puis on doit revenir à 20 mg un jour sur deux.

Ainsi:

- Le syndrome Cushingoïde avec obésité facio-tronculaire, érythrose faciale, hyperpilosité, mais sans ostéoporose ni amyotrophie, sera très marqué jusqu'en janvier 1971; à partir de ce moment, peut-être parce que le rapport $\frac{\text{dose de Prednisone}}{\text{poids corporel}}$ baisse relativement en raison de la croissance de l'enfant, le syndrome Cushingoïde commence à s'estomper progressivement.
- L'âge osseux subnormal au début de cette période (à 13 mois au poignet pour 17 mois d'âge légal et statural) accuse un retard de plus en plus marqué: en janvier 1971, il est à 60 mois pour 78 mois d'âge chronologique, et 70 mois d'âge statural; en juin 1972, pour 95 mois d'âge chronologique, l'âge osseux n'a pas évolué.
- La croissance staturale est donc elle aussi freinée avec surtout ralentissement du rythme de la croissance depuis l'âge de 5 ans et demi.

b) Du point de vue clinique, l'état général reste satisfaisant malgré des phases d'asthénie accompagnant la pâleur lors des poussées anémiques. L'examen physique est toujours resté normal en ce qui concerne le foie et la rate. L'enfant, qui a parlé normalement, n'a marché qu'à 26 mois. Il a de gros problèmes caractériels entre deux et quatre ans, alors que le QD était évalué plusieurs fois comme tout à fait normal (105 et 100); ces problèmes ne sont pas encore tout à fait résolus. Des épisodes infectieux intercurrents se sont déroulés sans incident,

compte-tenu d'un doublement de la posologie de Prednisone redonnée à une dose journalière lors d'une rubéole en juillet 1970, et d'une varicelle en octobre-novembre 1971. De même, l'enfant a subi sans problème une adénoïdectomie en septembre 1971, et une intervention sur le tympan droit en mai 1972.

c) L'évolution hématologique a, comme nous l'avons vu, entraîné les fluctuations de traitement. Le taux des hématies a oscillé entre 2.300.000/mm³ au minimum et 4.000.000/mm³ au maximum, pour se maintenir habituellement autour de 3.000.000/mm³. Les myélogrammes répétés tous les six à douze mois montrent une lignée érythroblastique de richesse un peu diminuée, représentant 5 à 15 % des éléments, les différents stades de maturation étant habituellement en proportion correcte. Une seule transfusion a été nécessaire, et encore a-t-elle peut-être été réalisée par excès de prudence: Alfred a reçu 400 cc de sang le 10 septembre 1970 à l'occasion de sa rubéole, le taux de globules rouges étant à 2.520.000 par mm³, et celui d'hémoglobine à 7,5 g.

ETAT ACTUEL: Lors du dernier examen, en juin 1972, Alfred a près de 8 ans; il mesure 118 cm, soit un âge statural de 81 mois à -1 DS par rapport à la moyenne, et pèse 24,7 kg. Il ne présente plus de syndrome Cushingoïde, il n'a ni vergeture, ni amyotrophie. La tension artérielle est à 9,5/5. Le foie et la rate ne sont pas perçus; les tests psycho-moteurs montrent un niveau normal, mais la persistance de problèmes de relations mère-enfant. Les radios osseuses montrent: un âge osseux à 60 mois, l'absence d'ostéoporose majeure sur la colonne de profil, mais une discrète diminution du rapport corticodiaphysaire, qui est à 0,38 (N = 0,45) au niveau de la diaphyse fémorale; donc apparition d'une discrète ostéoporose, non notée jusqu'alors.

La numération formule montre: 3.340.000 globules rouges par mm³, avec valeur globulaire à 1,09; 7.200 globules blancs par mm³; 328.000 plaquettes par mm³; réticulocytes à 1,2 ‰.

Le myélogramme réalisé montre (Dr BRIZARD): "une moelle riche où, en particulier, la lignée érythroblastique est sensiblement normale, sans trouble de la maturation; elle représente 13,5 % des éléments avec 2,5 % de proérythroblastes, 3 % d'érythroblastes basophiles, 2,5 % d'érythroblastes polychromatophiles, et 5,5 % d'érythroblastes orthochromatiques".

Le traitement d'entretien actuellement poursuivi est de 20 mg de Prednisone un jour sur deux.

OBSERVATION n° 5

Joëlle BAR... (Dr BRIZARD, CTS SAINT ETIENNE et Service de Pédiatrie
n° 16.052)

(Déjà publiée - réf. n° 23)

RESUME: Anémie normochrome avec absence de réticulocytes et anérythroblastose médullaire découverte chez une fille de un mois et demi. Rémission obtenue par un traitement corticoïde de 2 mois. Rémission complète sans aucun traitement pendant quatre ans et demi. Rechute à l'âge de cinq ans.

Nouvelle rémission obtenue avec de fortes doses de corticoïdes. La rémission se maintient depuis plus de deux ans et demi sous traitement corticoïde d'entretien.

Il existe en outre une anomalie familiale du chromosome 16.

L'histoire de Joëlle BARR... se décompose en deux périodes:

Première période: L'enfant Joëlle BAR... est née le 22 janvier 1965; de parents portugais, indemnes d'anomalies hématologiques. C'est la huitième enfant d'une fratrie de dix, dont quatre sont morts en bas âge de cause non précisée. Sa mère présente une cécité liée à une rétinite pigmentaire qui atteint aussi l'aîné des garçons.

Joëlle est née spontanément au terme d'une grossesse gemellaire monoplacentaire mais bivitelline, au poids de 2.020 g. Son jumeau, un garçon, pèse 2.800 g.

L'enfant est placée en couveuse, où sa croissance est tout à fait normale. Toutefois apparaît une pâleur intense, objectivée par l'hémogramme fait à 27 jours de vie, montrant une anémie à 1.900.000 GR/mm³, pour laquelle le traitement martial per os et par extraits de foie est inefficace.

Joëlle est donc admise au Centre Hospitalier de SAINT-ETIENNE (Service du Docteur JOSSE RAND, où elle sera suivie sur le plan hématologique par le Docteur BRIZARD), le 5 mars 1965, à l'âge de un mois dix jours, pesant 2.800 g.

A l'entrée:

- on est frappé par sa pâleur impressionnante; le foie est ferme, augmenté de volume, à 3 travers de doigt, la rate est perçue à deux travers de doigt;
- à l'hémogramme, on constate une anémie à 1.500.000 GR/mm³, avec 5,5 g d'hémoglobine/100 ml. Globules blancs à 7.000/mm³ et plaquettes à 150.000/mm³. La valeur globulaire est à 1,13.
- Le test de COOMBS est négatif: il n'y a pas d'incompatibilité sanguine

foeto-maternelle. Le groupe sanguin de la mère A Rh + est compatible avec celui de l'enfant: O Rh +.

- La résistance globulaire osmotique est à la limite inférieure de la normale ($H_i = 5$; $H_t = 2,5$), sans hyperbilirubinémie.
- La sérologie spécifique est négative.

Une transfusion de 100 cc de sang, réalisée en urgence, qui sera répétée les deux jours suivants, ramène le chiffre globulaire à 3.820.000/mm³ le 8 mars 1965.

Dans l'intervalle, des examens ont pu être réalisés chez les deux parents, montrant: l'absence d'anémie, d'hémoglobino-pathie et de signe d'hyperhémolyse au bilan d'hémolyse (absence de déficit en G 6 PD en particulier).

Au cours des trois semaines qui suivent, une otite, puis une gastro-entérite à E. Coli 125 B 15 nécessitent un traitement spécifique et expliquent les difficultés pondérales. Dans cette période, la pâleur s'accroît et deux nouvelles transfusions de 100, puis de 80 ml de sang sont nécessaires.

C'est alors qu'est constatée l'absence de réticulocytes et que le myélogramme du 9 avril 1965 montre: une lignée granuleuse bien représentée à tous les stades, mais une anérythroblastose complète à 0 %.

On porte le diagnostic d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND.

La corticothérapie est entreprise le 12 avril 1965, sous forme de Prednisone à la dose de 2mg/kg/jour, soit 6 mg/jour; dès lors, l'évolution favorable sera rapide. Malgré l'absence de réticulocytose franche (4 %), le chiffre des globules rouges ayant atteint 4.960.000/mm³ dès le 4^{ème} jour avec l'aide d'une transfusion, se maintiendra.

La rémission est donc obtenue grâce au traitement corticoïde.

On assiste à une reprise de l'érythropoïèse médullaire avec érythroblastose franche à 28,5 % sur les myélogrammes du 4 mai, qui se maintient à 9 % le 15 juin.

La posologie de la Prednisone est donc progressivement diminuée par paliers, pour être arrêtée le 9 juin 1965 après un traitement de près de deux mois au total.

Parallèlement, l'état général s'améliore. La prise de poids s'amorce, mais Joëlle reste hypotrophique (4.800 g à 5 mois, avec une taille de 55 cm). L'hépatosplénomégalie persiste, quoique diminuée.

Le 15 juin 1965, Joëlle quitte le service pour une pouponnière où elle passe trois mois. Au cours de ce séjour, les numérations formules régulières montrent le maintien d'un chiffre globulaire tout à fait normal. L'hypotrophie persiste, mais le développement psycho-moteur est normal. Le foie et la rate restent augmentés de volume.

Par la suite, malgré la demande qui avait été faite, l'enfant n'est plus ramenée en consultation; on apprend simplement en mars 1967, à l'occasion de l'hospitalisation d'un autre enfant de la famille, que Joëlle, qui a 26 mois, "pousse bien".

Deuxième période

Ce n'est que le 19 décembre 1969, alors qu'elle a 4 ans et 11 mois, que Joëlle est à nouveau hospitalisée d'urgence pour anémie intense, survenue au cours d'un épisode grippal traité par Pénicilline.

DIAGNOSTIC: le tableau clinique est donc celui d'une fillette hypotrophique, à -2 DS pour le poids et la taille (12,500 kg, 95 cm), avec bronchite aiguë et pâleur intense, souffle systolique fonctionnel, hépatomégalie à 2 travers de doigt et splénomégalie ferme à 3 travers de doigt, au premier plan.

A l'hémogramme, elle n'a que 770.000 GR/mm³ et 1,8 g d'hémoglobine/100 ml, alors que les globules blancs sont à 10.800/mm³ et les plaquettes à 590.000/mm³. La valeur globulaire est à 0,93.

Les transfusions itératives de 150 cc de purée globulaire doivent être pratiquées du 19 au 23 décembre 1969, amenant le chiffre globulaire à 3.500.000/mm³ le 23 décembre. Le bilan d'hémolyse montre alors une dis-crète hyperbilirubinémie libre à 5 mg/100 ml, un test de COOMBS positif et une auto-agglutination à froid positive au 1/16. Ceci est peut-être lié aux transfusions récentes.

Le 6 janvier 1970, on constate la rechute de l'anémie à 2.750.000 GR/mm³ et surtout une absence totale de réticulocytes dans le sang périphérique, tandis que le myélogramme du même jour constate une anérythroblastose absolue à 0 %, alors que les lignées granuleuses et mégacaryocytaires sont bien représentées.

Ces éléments permettent de confirmer qu'il s'agit d'une rechute d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND, diagnostic porté lors du premier séjour de l'enfant, en 1965, alors qu'elle avait 3 mois.

Le traitement comporte donc:

1°) Dès l'entrée, le 19 décembre 1969, une thérapeutique symptomatique de l'affection broncho-pulmonaire, associant antibiotiques et corticoïdes IV sous forme de Méthyl Prednisolone (SOLUMEDROL) 40 mg/jour, soit 3,5 mg/kg/jour. Cette dose pourtant importante n'a pas empêché la constatation de l'anérythroblastose au myélogramme et la rechute de l'anémie.

2°) L'association avec un androgène, sous forme d'Oxymétholone (NASTENON) 25 mg/jour est donc tentée à partir du 9 janvier 1970, tandis que la corticothérapie est maintenue à même dose par voie intra-musculaire (l'âge osseux est alors normal pour l'âge chronologique, en avance de l'âge statural). L'évolution n'est encore pas modifiée, et dans les trois

semaines qui suivent, deux transfusions de 150 cc sont nécessaires. Le taux de réticulocytes reste nul. Le taux de fer sérique s'élève alors à 296 gammas/100 ml, avec un coefficient de saturation de la sidérophiline à 0,80.

3°) On augmente alors la corticothérapie en passant à Prednisone per os 60 mg/jour, soit 4,5 mg/kg/jour le 28 janvier 1970, en poursuivant l'association avec androgènes à même dose. Une réponse réticulocytaire s'amorce alors avec, au neuvième jours 5 ‰, maximum au 17ème jour à 100 ‰. Le taux des hématies, avec l'aide d'une transfusion de 250 cc de purée globulaire au 3ème jour de traitement remonte rapidement à 4.310.000/mm³. On constate une érythroblastose médullaire réactionnelle à 30 % le 19 février, au vingtième jour de traitement. Parallèlement, le taux de fer sérique s'abaisse à 81 gammas/100 ml le 24 février.

La rémission est donc obtenue une nouvelle fois grâce à la corticothérapie. Il est à signaler que des doses de Prednisone beaucoup plus importantes que lors de la première poussée de 1965 ont été nécessaires.

La réduction progressive des doses de corticoïdes est rapidement amorcée, d'autant qu'est apparu un important syndrome Cushingoïde. On aboutit à un arrêt complet de la Prednisone et de l'oxymétholone le 22 avril 1970, après 4 mois de traitement au total, tandis que le chiffre des globules rouges se maintient constamment au-dessus de 4.000.000/mm³, sans transfusion, et les réticulocytes au-dessus de 17 ‰.

Joëlle a alors 5 ans 3 mois. Son retard statural reste à -2,5 DS (96 cm) avec surcharge pondérale relative liée à la corticothérapie. Le foie n'est plus perçu, mais la rate reste très dure, augmentée de volume, à 2 travers de doigt. L'âge osseux reste normal, les radiographies osseuses ne montrent pas d'ostéoporose notable.

UNE ENQUETE FAMILIALE détaillée a été menée en janvier 1970 en raison:

1°) des constatations au caryotype fait chez Joëlle (examen réalisé début janvier 1970 avant l'obtention de la rémission), (Dr FRAISSE). En effet, deux prélèvements à 48 heures d'intervalle ont montré (culture de sang périphérique et de moelle):

Un caryotype 46 XX avec:

- cassures plus fréquentes que chez le témoin (portant 4 fois sur un chromosome D);
- anomalie d'un chromosome 16 de type 16 ph (lacune sur les bras courts pouvant donner l'aspect d'un break);
 - . à 48 h dans deux cellules sur 22,
 - . à 72 h dans 29 cellules sur 59 (50 %)
 - . endoréduplication sélective et spécifique du chromosome 16 dans 8 sur 59 (13 %) et une endoréduplication sélective des bras longs

d'un chromosome D.

- . Enfin, on relève dans un grand nombre de cellules la présence d'un fragment de type 16 ph.
- Ces données sont confirmées par les examens en dénaturation et en fluorescence pratiqués en 1972.

2°) L'étude des antécédents familiaux montre que:

- les deux parents sont originaires d'un petit village du Portugal où l'endogamie est probablement forte. Il est donc probable qu'il existe une consanguinité, d'autant que l'étude précise des groupes sanguins viendra étayer cette hypothèse;
- la mortalité infantile est importante dans cette famille. Quatre enfants sur dix à respectivement 5 ans, 3 ans, 2 ans et 5 mois (rôle possible des conditions socio-économiques).

3°) L'étude clinique a permis, à l'occasion de cette enquête, de déceler des troubles visuels chez la mère; l'interrogatoire révélant alors une cécité tardive chez les deux tantes et la grand'mère maternelle. L'examen ophtalmologique découvre alors, chez la mère et le fils aîné Sylvio, âgé de 15 ans et demi, une rétinite pigmentaire qui n'est retrouvée, ni chez le père, ni chez les autres enfants, y compris Joëlle.

4°) Une étude cytogénétique est entreprise dans toute la famille (père, mère, frères et soeurs). On retrouve:

- chez la mère, un 16 ph dans 12 mitoses sur 35 (33 %);
- chez le père: les cassures sont beaucoup plus rares, mais deux cellules douteuses sur 50, où il semble exister la même lésion du 16;
- chez les enfants, l'anomalie se retrouve chez tous dans au moins une mitose sur 3 (= 33 %), sauf chez le jumeau de Joëlle.
- chez l'une des tantes maternelles étudiées, l'anomalie n'est pas trouvée.

En somme, il s'agit bien d'une anomalie constitutionnelle familiale.

5°) Les autres examens pratiqués:

- n'ont montré d'anémie chez aucun des autres membres de la famille; ils ont tous un taux d'hémoglobine et une réticulocytose dans les limites de la normale;
- L'étude des groupes sanguins érythrocytaires et sériques n'a pas montré d'anomalie pour les systèmes de groupes étudiés (ABO, Rhésus, P, MNSS, Kell, Duffy, Lewis, Kidd, Gm).
- De même, les dermatoglyphes se sont révélés normaux.

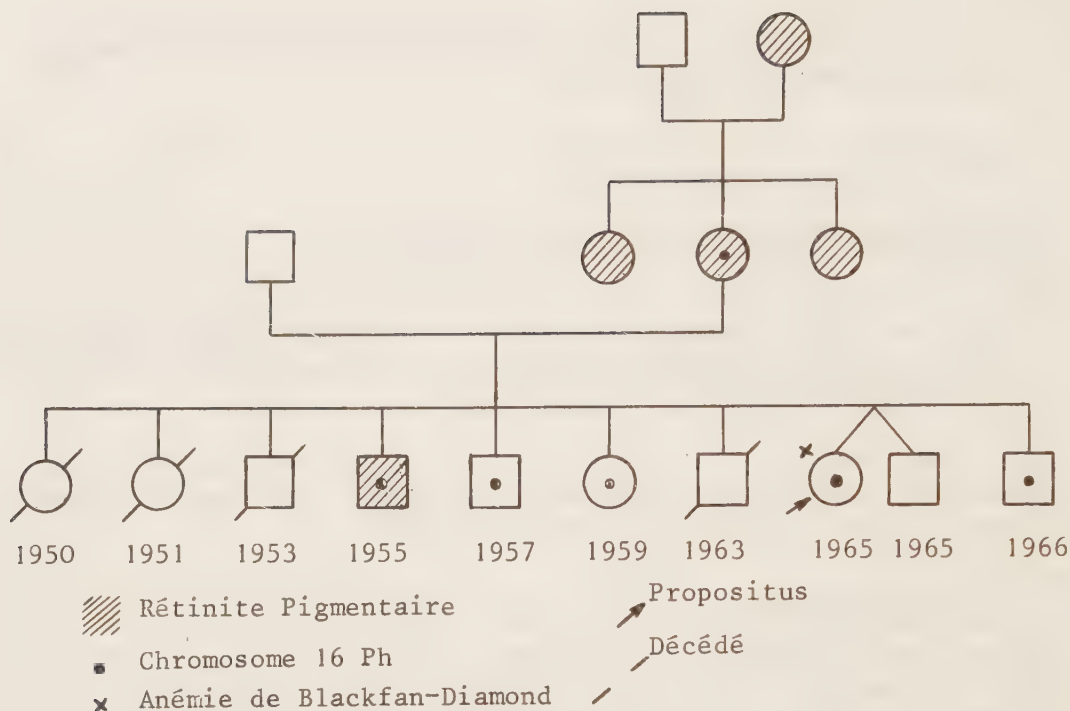


Fig : 2 ARBRE GENEALOGIQUE DE LA FAMILLE BAR...

En conclusion de cette étude familiale:

On se trouve en présence de trois éléments génétiques:

- Une rétinite pigmentaire, maladie à transmission dominante autosomique dans sa forme, à révélation tardive, qui semble en accord avec les données présentes:
- une anémie de BLACKFAN-DIAMOND chez le propositus et chez lui seul (qui est susceptible de présenter ultérieurement une rétinite pigmentaire) dont le caractère familial est connu;
- une anomalie chromosomique constitutionnelle familiale.

L'EVOLUTION ULTERIEURE : est suivie depuis plus de deux ans et demi, soit en hospitalisation, soit en consultation au Centre de Transfusion sanguine de SAINT-ETIENNE (Docteur BRIZARD).

I - La nécessité d'un traitement d'entretien est démontrée:

- par une rechute précoce, constatée dès le 8 mai 1970, soit à peine 15 jours après l'arrêt du traitement. L'hémogramme montre une anémie à 2.510.000/mm³ et la réticulocytose devient nulle. Le 9 mai 1970, on reprend donc le traitement corticoïde à haute dose (40 mg/jour) et on obtient une réticulocytose maximum à 115 % au dixième jour, tandis qu'une transfusion de 125 cc entraîne une réparation rapide de l'anémie. On associe à nouveau l'Oxymétholone. Ce traitement est maintenu à dose progressivement dégressive pendant trois mois. Il

est à nouveau arrêté le 26 juillet 1970. L'enfant a 5 ans et demi. Le myélogramme pratiqué alors montre 16,5 % d'érythroblastes, la lignée érythroblastique étant de composition satisfaisante.

- Une deuxième rechute s'amorce après six jours d'arrêt du traitement. Celui-ci est à nouveau repris le 30 juillet 1970. Il sera poursuivi par la suite en cherchant à adapter la posologie d'entretien. Les événements intercurrents amènent à l'arrêter complètement à nouveau au bout de deux mois et demi, le 19 octobre 1970. La thérapeutique androgène ne modifiant pas apparemment l'évolution, est arrêtée le 12 août 1970.
- Sans traitement pendant cinq mois pour la réalisation de deux interventions chirurgicales, l'enfant devra subir environ une transfusion de concentré globulaire par mois, soit six en tout. Le taux de réticulocytes est toujours retrouvé à cette période nul ou inférieur à 1 ‰.
- Depuis le 10 février 1971, la corticothérapie est reprise sous forme de Prednisone. La dose minimum efficace d'entretien se révèle être élevée, semble-t-il, supérieure à 10 mg/jour, toute tentative de réduction des doses ayant amené des rechutes nécessitant des transfusions (Joëlle en a reçu neuf entre juillet 1971 et mars 1972). Depuis mars 1972, aucune transfusion n'a été nécessaire. La dose actuelle d'entretien est de 15 mg/jour de Prednisone.

II - Au cours de l'année 1970 et début 1971, surviennent de nombreux incidents intercurrents dont il est possible qu'ils soient liés à la corticothérapie. Ce sont eux qui ont motivé la tentative de sevrage.

1°) Etat infectieux chronique, ne faisant pas sa preuve, marqué par des poussées fébriles au long cours, réagissant mal au traitement antibiotique, persistant de mars 1970 jusqu'au mois d'octobre. Au cours du dernier mois, ces épisodes s'accompagnent de douleurs abdominales, puis de manifestations subocclusives. On aboutit le 20 octobre 1970 à une intervention avec le diagnostic de collection ilio-pelvienne droite d'évolution subaigue, compliquée d'occlusion du grêle à point de départ probablement appendiculaire. L'intervention (Docteur MELEY) ne peut que constater l'importance de la suppuration (à E. Coli) et réalise un simple drainage de la cavité péritonéale. L'appendicectomie sera réalisée dans un second temps, après amélioration de l'état local abdominal, le 16 janvier 1971. Les suites ont été simples. C'est durant cette période que l'enfant ne recevait pas de corticoïdes, mais des transfusions. Les trois premières semaines d'avril 1971 seront à nouveau marquées par un épisode fébrile inexpliqué, sous traitement corticoïde.

2°) Deux accidents neurologiques:

- Le premier d'allure sévère: crise convulsive généralisée à prédominance droite, suivie d'un coma de 24 heures dans un contexte fébrile avec importantes altérations de l'électro-encéphalogramme en août 1970. Cet épisode ne fit pas sa preuve étiologique, tous les examens paracliniques étant négatifs (hormis l'électro-encéphalogramme) et fut suivi d'une lente amélioration sous traitement symptomatique.

- Une seconde crise convulsive généralisée apyrétique survient quatre mois plus tard, en Décembre 1970, avec une nouvelle aggravation de l'électro-encéphalogramme. L'enfant reçoit depuis régulièrement du Gardénal, et n'a pas eu de nouvelle crise.

Depuis avril 1971, l'enfant n'a présenté que des infections banales (gastro-entérite, oreillons).

III - Les effets secondaires du traitement

- Corticoïdes sont importants:
 - . Il existe un syndrome cushingoïde marqué;
 - . Le ralentissement de la croissance est considérable puisque la taille, petite au départ (96 cm à 5 ans, soit -2,5 DS), se trouve à 102 cm, à - 4 DS lors des dernières mensurations, en juin 1972. Joëlle a sept ans et demi. Le gain statural pendant toute la durée du traitement, donc en deux ans et demi, n'est que de 6 cm.
 - . Il n'y a pas d'ostéoporose.
- Les transfusions répétées lors des rechutes, environ 4 litres en tout, ont entraîné:
 - . l'apparition d'anticorps anti-plaquettes à partir d'octobre 1971. L'enfant a été transfusée par la suite avec des globules rouges déleucocytés et déplaquettés.
 - . Mais il ne semble pas y avoir actuellement d'évolution vers l'hémochromatose:
 - le fer sérique est modérément élevé, à 150 gammas/100 ml,
 - le teint n'est pas gris,
 - l'hépatosplénomégalie constatée depuis le début de l'évolution reste actuellement modérée.

OBSERVATION n° 6

Ghislaine CHA... (Service du Professeur JEUNE, n° 9.141).

(Déjà publiée pour son aspect cytogénétique: réf. n° 130)

RESUME : Anémie découverte à l'âge de cinq semaines chez une fillette, accompagnée de réticulocytopénie et d'érythroblastopénie extrême, sans atteinte des autres lignées sanguines, associée à un déficit partiel en Glucose-6-phosphate déshydrogénase, n'entraînant aucune hémolyse patente ou latente (le trait était retrouvé chez son père). Corticorésistance. Traitement par transfusions sanguines suivi pendant six ans avec apparition rapide de stigmates biologiques d'hémosidérose, et plus tardive de stigmates cliniques d'hémochromatose (au bout de trois ans de transfusions).

ANTECEDENTS: Ghislaine CHA... est née le 19 juillet 1966, de parents cultivateurs, non consanguins, apparemment en bonne santé. C'est la troisième enfant de la fratrie.

Au terme d'une grossesse perturbée par une menace de fausse couche à un mois et demi, des vomissements gravidiques au troisième mois et une anorexie tenace jusqu'au sixième mois, Ghislaine est née sans incident, pesant 3.100 g. Elle a présenté un ictère néo-natal intense. La pâleur est notée dès la sortie de la maternité.

C'est une pâleur intense, avec signes fonctionnels à type de dyspnée qui motive, à 38 jours de vie, son admission à l'hôpital de Bourg en Bresse. L'hémogramme révèle un taux de globules rouges effondré, à 700.000/mm³, avec hémoglobine à 2,4 g. Une transfusion d'urgence de 100 ml de sang est pratiquée, puis renouvelée deux fois, et l'enfant est rendue à sa famille avec traitement martial et vitamine B 12.

DIAGNOSTIC: La récurrence de l'anémie motive son hospitalisation à la Clinique Médicale Infantile A, Service du Professeur JEUNE, le 29 septembre 1966.

Ce nourrisson de deux mois dix jours a un développement staturo-pondéral tout-à-fait normal (poids: 4,800 kg, taille: 56 cm). La pâleur intense, sans composante ictérique, accompagnée d'un discret souffle systolique de type anémique domine le tableau clinique. Il n'y a pas d'hépatosplénomégalie. Les ganglions ne sont pas hypertrophiés; aucune hémorragie extériorisée n'est retrouvée.

Parmi les interventions hépatologiques:

- l'hémogramme confirme l'anémie à 2.310.000 globules rouges par mm³, avec 6,8 g d'hémoglobine/100 ml. Les globules blancs et les plaquettes sont normaux.
- la réticulocytopénie à 5 % est franche, eu égard à l'importance de l'anémie.

- Le myélogramme pratiqué le 30 septembre par ponction tibiale montre (Dr MOREL): "une moelle pauvre dans son ensemble, avec éléments granuleux conservés, ainsi que les lymphocytes, mais pas d'érythroblastes jeunes, peut-être quelques érythroblastes ferriprives, mais difficilement séparables des lymphocytes".

Le 5 octobre, l'étalement montre une moelle plus riche (Pr GERMAIN): "absence totale d'érythroblastes; les autres lignées granuleuses, lymphocytaires, mégacaryocytaires sont correctement représentées".

- Il n'existe pas de signe d'hyperhémolyse: le groupe sanguin de la mère O Rh + est compatible avec celui de l'enfant O Rh -, le test de COOMBS est négatif. La résistance globulaire est normale. Il n'y a pas d'hyperbilirubinémie (bilirubine totale = bilirubine directe = 0,70 mg/100 ml).

Un mois après les premières transfusions, le fer sérique reste élevé, à 300 gammas/100 ml, avec un coefficient de saturation de la sidérophiline à 0,84. Il n'existe aucune particularité à l'électrophorèse de l'hémoglobine.

- Quant au dosage des enzymes érythrocytaires, il révèle (les autres activités étant par ailleurs normales) un déficit partiel en Glucose-6-phosphate déshydrogénase (G 6 PD) : 11 UI pour une normale à 22 - 3. Le test de BEUTLER est négatif, la recherche d'une population déficiente en G 6 PD est positive à 71 %. Ce déficit partiel, qui n'entraîne aucune hyperhémolyse biologiquement décelable, est également retrouvé chez le père de Ghislaine: Albert CHA... a un taux de G 6 PD à 12,3 UI (N = 22 - 3) avec test de BEUTLER négatif, glutathion réduit érythrocytaire: 73 mg; stabilité du GSH: 32 mg (N supérieur à 44 mg); 34 à 35 % des hématies ne peuvent réduire le bleu de méthylène. Il ne présente pas d'anémie ni d'hyper réticulocytose; il a par contre une discrète hyperbilirubinémie libre à 2,4 mg/100 ml. La mère et les deux frères de Ghislaine ont une numération formule tout-à-fait normale, ils ne présentent ni déficit en G 6 PD, ni signes d'hyperhémolyse.

Ce déficit partiel en G 6 PD ne pouvant, en l'absence de signe d'hyperhémolyse, être tenu pour responsable de l'anémie qui est au contraire accompagnée de réticulocytopenie et d'anérythroblastose, on porte le diagnostic d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND.

- La recherche d'acide anthranilique dans les urines est négative avant et après charge en tryptophane. Cette épreuve réalisée avec dosage qualitatif et quantitatif des métabolites du tryptophane avant et après charge, ne fait apparaître par ailleurs aucune anomalie.
- Le caryotype (Dr REQUIN) est réalisé sur culture de sang périphérique et de moelle osseuse. Il sera répété deux fois par la suite, à deux ans et demi et à six ans: il montre une formule chromosomique 46 XX normale. Il n'y a pas d'augmentation de fragilité chromosomique au niveau du sang périphérique, mais au niveau de la moelle huit mitoses sur 27 présentent des cassures et des lacunes. Dans 20 mitoses sur 100

examinées au total (sang périphérique et moelle osseuse), il existe une discrète inégalité des chromosomes 16.

La dénaturation par la chaleur et la fluorescence confirment ces données.

Après une transfusion sanguine de 100 ml, le 10 octobre 1966, est instituée une corticothérapie avec 2 mg/kg/jour de Prednisone, soit 10 mg/jour: ce traitement est maintenu pendant 3 mois et demi, jusqu'au 26 janvier 1967, sans aucun effet positif: le taux de réticulocytes ne dépasse pas 5 ‰, l'anémie s'accroît et trois transfusions de 80 à 150 cc de purée globulaire sont nécessaires pour maintenir le taux de globules rouges au-dessus de 1.500.000/mm³, tandis que la sidérémie reste élevée (280 gammas/100 ml le 7 décembre 1967, avec coefficient de saturation à 0,87); le myélogramme du 25 janvier montre la persistance d'une érythroblastopénie à moins de 1 %, la coloration de Perls objectivant déjà d'abondants dépôts de fer extra-cellulaire. Sur le plan clinique, la corticothérapie est bien supportée: il n'existe pas de syndrome cushingoïde, le développement staturo-pondéral se poursuit normalement, les radiographies osseuses ne montrent pas d'ostéoporose.

Le 26 janvier 1967, Ghislaine a six mois et demi. On fait une tentative de corticothérapie à plus forte dose: 3,5 mg/kg/jour de Prednisone, soit 25 mg/jour, pendant quinze jours. Cet essai reste infructueux: on n'obtient pas de réticulocytose et l'anémie continue à se reproduire. Le traitement corticoïde est donc progressivement abandonné, tandis que les transfusions sont reprises.

L'EVOLUTION ULTERIEURE : est suivie régulièrement pendant cinq ans et demi:

1° - Les transfusions sont réalisées toutes les 4 à 8 semaines, sans que, au cours de l'évolution, on voit leur rythme se rapprocher. Celles-ci sont indiquées lorsque le chiffre des globules rouges descend au-dessous de 2.500.000/mm³, et celui de l'hémoglobine au-dessous de 8g/100 ml.

Elles ont presque toujours été bien supportées (dès l'année 1967, les transfusions sont réalisées avec des globules rouges déplasmatisés compatibles dans le système ABO, Rhésus, Kell, Duffy, Lutherman). On a cependant noté deux incidents: un ictère passager de 24 heures le lendemain d'une transfusion, en janvier 1970, et un clocher fébrile ayant nécessité l'arrêt de la transfusion en mai 1972. Ces incidents ne sont pas liés à l'apparition d'anticorps irréguliers anti-érythrocytaires dont la recherche pratiquée tous les trois mois a toujours été négative. Par contre, dès janvier 1968, au bout d'un an de transfusions, apparaissent des thromboagglutinines avec présence d'anticorps cytotoxiques antilymphocytaires, sans leucoagglutinine. En conséquence, dans la mesure du possible, l'enfant sera transfusé avec des globules rouges déleucocytés, déplaquetés.

Une épreuve au chrome radioactif 51, réalisée en novembre 1967, montre un temps de demi-disparition des globules rouges marqués diminué (12

jours), (N = 30 jours). Les comptages externes montrent une séquestration splénique discrète.

- Au total, en cinq ans et demi, l'enfant a reçu 20 litres de sang.

- Dans le sang périphérique, le taux des globules rouges oscille entre 1.200.000/mm³ avant transfusion jusqu'à 4.500.000. Le taux des réticulocytes est toujours resté inférieur à 5 %/... Les taux des globules blancs et des plaquettes sont toujours normaux. Les myélogrammes répétés tous les six mois, puis tous les ans, ont montré la constance de l'érythroblastopénie, jamais supérieure à 3 %, confinant souvent à l'anérythroblastose.

2° - Après une troisième tentative infructueuse de corticothérapie faite après deux ans d'évolution à la dose de 2 mg/kg/jour de Prednisone, on maintiendra une corticothérapie de soutien avec 10 mg un jour sur deux, sans voir d'ailleurs se modifier l'espace entre les transfusions. Celle-ci entraîne un discret syndrome cushingoïde, mais pas d'ostéoporose ni d'amyotrophie. La courbe de croissance, tout-à-fait normale pendant deux ans avec ce traitement, est actuellement nettement infléchie depuis l'âge de quatre ans et demi.

3° - Pendant trois mois, d'Octobre 1967 à janvier 1968 (au bout d'un an d'évolution), une tentative est faite d'androgénotherapie avec Noréthandrolone 15 mg/jour. Celle-ci n'a aucun effet positif sur l'anémie, mais elle a amené une accélération de la maturation osseuse et des signes cliniques de virilisation qui ont conduit à suspendre le traitement.

4° - Il existe indiscutablement une évolution vers l'hémochromatose avec:

- test à la Deferoxamine très positif dès février 1967 (après 7 transfusions), réalisé par trois injections de 250 mg IM; la sidérémie passe de 100, 64 et 50,4 µg/24 heures avant Desferal, à 1650, 1530 et 1835 µg/24 heures après Desféral, elle est donc multipliée par un coefficient allant de 15 à 36.

Le traitement par Deferoxamine est institué le 16 février 1967 avec 20 injections de 250 mg, puis de 500 mg après chaque transfusion.

- Malgré ce traitement régulièrement suivi, la sidérémie reste constamment élevée (au-dessus de 280 gammas/100 ml), avec un coefficient de saturation entre 0,82 et 0,96.

- Les colorations de Perls réalisées sur frottis médullaire montrent à plusieurs reprises une surcharge très nette en fer extra érythroblastique, déjà notée en janvier 1967 après 6 transfusions.

- A partir du mois de janvier 1969, le foie, qui n'avait jamais été perçu à l'examen clinique, devient palpable à un, puis à deux travers de doigt sous le rebord costal. Les tests fonctionnels hépatiques, normaux en juin 1970, sont perturbés en novembre 1971 (après 5 ans

de transfusions) avec: tests de floculation positifs ++, élévation des alpha 2 globulines à 14 % à l'électrophorèse des protéines sériques. Il existe un retard à l'élimination de la BSP avec $K = 0,057$ ($N = 0,145 - 0,03$).

La rate n'est jamais perçue.

- L'infléchissement de la courbe de croissance noté depuis l'âge de quatre ans et demi peut être mis sur le compte de l'hémochromatose; il n'y a pas d'ostéoporose, ni de retard de l'âge osseux.

5° - Cliniquement: Ghislaine supporte bien son anémie. Malgré des hospitalisations fréquentes, son développement psycho-intellectuel est normal. Elle n'a présenté que quelques épisodes infectieux banaux: rhinopharyngites et otites sans gravité, rougeole à cinq ans et demi.

Actuellement, c'est une fillette de six ans aux cheveux bruns, aux yeux gris, au visage rond. Elle a une surcharge pondérale à + 2 DS par rapport à sa taille qui reste normale pour l'âge (elle était au-dessus de la moyenne à + 1 DS auparavant). Le teint est un peu gris, sans qu'il existe de pigmentation cutanée franche; le foie est augmenté de volume, à 2 travers de doigt, la rate n'est pas perçue.

OBSERVATION n° 7

Robert DUF... (Service du Pr LARBRE, n° 14.389)

(déjà publiée pour son aspect cyto-génétique: réf. n° 130)

RESUME: Anémie isolée découverte chez un garçon de 2 mois, accompagnée de réticulocytopénie et d'érythroblastopénie avec parfois tendance à l'arrêt de maturation au stade proérythroblastique. Cortico-résistance développée secondairement, à la suite d'une cortico-sensibilité passagère. Traitement par transfusion. Evolution suivie pendant 5 ans, avec apparition de stigmates biologiques, puis cliniques (discrets) d'hémochromatose.

ANTECEDENTS: Robert DUF... est né le 25 juin 1967 de parents en bonne santé, âgés de 43 et 33 ans, non consanguins. C'est le troisième enfant d'une fratrie de quatre. Ses soeurs, en bonne santé, ne présentent pas d'affection hématologique apparente.

Naissance au terme d'une grossesse normale, au poids de 2.550 g. On note d'emblée la pâleur de l'enfant. A l'âge de 1 mois 1/2, il est hospitalisé pour broncho-pneumopathie aiguë dyspnéïsante et l'on découvre une anémie à 1.000.000 de globules rouges/mm³. L'épisode infectieux aigu est rapidement jugulé, et après deux transfusions l'enfant est adressé dans le Service du Professeur LARBRE pour investigations complémentaires.

DIAGNOSTIC: Il est donc vu pour la première fois le 2 septembre 1967, à 2 mois. Il existe une discrète hypotrophie staturo-pondérale (poids: 4,2 kg, taille: 55 cm). La pâleur marquée domine le tableau clinique. L'anémie est bien supportée et l'examen physique est par ailleurs négatif.

Parmi les investigations hématologiques:

. L'hémogramme montre une anémie à 2.960.000 globules rouges/mm³, avec 7,8 g d'hémoglobine, puis à 1.910.000 avec 5,9 g d'hémoglobine quelques jours plus tard. Les taux des globules blancs et des plaquettes sont normaux.

. Le taux des réticulocytes n'est qu'à 1 %.

. Il n'existe aucun signe d'hyperhémolyse.

. Le myélogramme, réalisé le 6 septembre par ponction tibiale (Pr GERMAIN) montre: "un frottis de densité cellulaire faible, avec 42 % d'éléments granuleux. Les érythroblastes sont pratiquement absents: 1 % d'érythroblastes polychromatophiles.

Le myélogramme du 14 septembre 1967, plus riche dans son ensemble, confirme l'érythroblastopénie à moins de 1 %.

Devant cette anémie isolée, bien supportée, accompagnée de réticulocytopenie et d'érythroblastopénie extrême, le diagnostic d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND est porté.

On réalise alors:

- une recherche d'acide anthranilique dans les urines avant et après charge en tryptophane, qui est négative. Le test de charge en tryptophane, réalisé par chromatographie et dosage quantitatif, conclut à des résultats quantitatifs normaux, avec élimination faible de l'ensemble des métabolites.
- Le caryotype fait à ce moment (Dr REQUIN) sera répété par la suite, l'enfant ayant 13 mois, puis 25 mois. 46 mitoses ont été examinées au total. La formule est normale, 46 XY; le taux de cellules présentant des cassures et des lacunes est de 10/46; enfin, dans 4 mitoses sur 46, on note une inégalité de longueur des chromosomes 16.

Le 14 septembre 1967, la corticothérapie est mise en route à la dose de 2 mg/kg/jour de Prednisone, soit 10 mg par jour. Une réponse réticulocytaire s'amorce au 7ème jour, à 17 %; elle sera maximum au 25ème jour à 60 %. Cependant le taux d'hématies tardant à remonter, on doit transfuser l'enfant au 8ème jour de traitement. La numération globulaire passe de 1.350.000 à 2.980.000/mm³; sous l'effet du traitement, la remontée se poursuit pour atteindre 3.870.000 au 25ème jour. Le résultat reste partiel au niveau du myélogramme; celui-ci est contrôlé au bout de 1 mois 1/2 de traitement; les érythroblastes souvent altérés représentent à peine 10 % du frottis.

La dose d'attaque est maintenue pendant 1 mois, puis la posologie est progressivement réduite et rapidement administrée 1 jour sur deux. L'état de l'enfant est satisfaisant, il n'existe pas de syndrome cushingoïde, le développement staturo-pondéral est normal. Le taux de globules rouges se maintient, la corticothérapie est stabilisée à 10 mg tous les 2 jours, et l'enfant, qui a maintenant 4 mois 1/2, est rendu à sa famille.

Cependant, au bout d'un mois une rechute s'amorce sous traitement d'entretien; l'anémie se reproduit, le myélogramme du 13 décembre 1967 montre, au sein d'une moelle riche, une lignée érythroblastique extrêmement pathologique (Pr GERMAIN): ne comportant que des proérythroblastes géants de 20 à 30 μ , dont le cytoplasme est souvent entièrement vacuolisé; il n'y a pratiquement aucun stade évolué de la lignée érythroblastique".

Devant cette rechute, le 14 décembre 1967, après 3 mois 1/2 d'évolution, on reprend la Prednisone à dose d'attaque (2 mg/kg/jour) sans effet immédiat, puis à 3 mg/kg/jour, cette dose est maintenue pendant 1 mois: la réticulocytose ne dépasse jamais 1 %, l'anémie continue à s'accroître jusqu'à 1.730.000 globules rouges/mm³, et le 28 décembre une nouvelle transfusion est nécessaire.

Le 28 janvier 1968, l'enfant a 7 mois, on associe: Prednisone 3mg/kg 1 jour sur 2 et Noréthandrolone 5 mg/jour. Ce traitement est maintenu

pendant 5 mois, avec toutefois diminution progressive de la corticothérapie jusqu'à 10 mg un jour sur deux, à partir d'avril 1968: on n'obtient aucun effet positif, ni sur le chiffre globulaire, ni sur la réticulocytose qui ne dépasse jamais 2 %/100, ni sur le myélogramme où l'érythroblastopénie persiste avec un maximum de 3 % d'érythroblastes. Le 17 juin 1968, la Noréthandrolone est donc arrêtée: au cours de ces 5 mois, on a dû transfuser chaque mois 150 cm³ de purée globulaire, le développement staturo-pondéral reste normal, la maturation osseuse n'a pas été anormalement accélérée (l'âge osseux est égal à l'âge chronologique en mai 1968).

Après un effet bénéfique éphémère, on doit donc conclure à l'échec de la corticothérapie; échec également de l'androgénothérapie.

L'EVOLUTION ULTERIEURE : est suivie pendant plus de 4 ans, l'évolution récente nous étant connue grâce au Dr THOME qui suit Robert à CHAMBERY depuis mars 1971.

1° - Les transfusions, répétées, ont donc été la seule thérapeutique efficaces. Elles sont réalisées avec 150 à 250 cm³ d'hématies déplasmatisées, à intervalle régulier, tous les mois environ, en visant à maintenir l'hémoglobine à 8 g % ml. Des recherches régulières n'ont jamais mis en évidence d'iso-anticorps irréguliers anti-érythrocytaires, cependant, en mars 1971, après 3 ans de transfusions, apparaissent des anticorps cytotoxiques anti-lymphocytaires, probablement responsables des clochers fébriles survenus lors de transfusions en février et mars 1971. L'enfant fut dès lors, dans la mesure du possible, transfusé avec du sang déleucocyté.

L'évolution hématologique est marquée par la constante récidence de l'anémie et la persistance de la réticulocytopénie autour de 1 %/100; l'érythroblastopénie confine parfois à l'anérythroblastose, et en cas de taux plus élevé, il existe un arrêt de maturation au stade proérythroblastique.

2° - La corticothérapie à faible dose est maintenue avec Prednisone 10 mg tous les 2 jours jusqu'en décembre 1970 (l'enfant a 3 ans 1/2); puis avec Méthylprednisolone jusqu'en février 1972, l'enfant a 4 ans 8 mois; à cette date, le traitement est spontanément arrêté par la famille, sans qu'apparaissent de modifications hématologiques; on conclut donc à son inefficacité et on ne le reprend pas.

3° - Cliniquement: l'anémie est toujours bien supportée, le développement staturo-pondéral est normal, mais le développement intellectuel est moins satisfaisant, puisque le Q.D. est évalué à 77 en mai 1970 (3 ans) et le Q.I. à 61 en septembre 1972 (5 ans 3 mois); l'enfant est alors qualifié de caractériel et doit entreprendre sa scolarité dans un établissement spécialisé (dans la genèse de ce retard, on peut autant incriminer le déséquilibre familial et les nombreux séjours hospitaliers et en pouponnière, que l'anémie elle-même et ses différents traitements).

Au cours de ses 18 premiers mois, Robert avait présenté 3 épisodes de

broncho-pneumopathie aiguë dyspnéïsante graves, mais par la suite il n'y eut plus d'épisodes infectieux particuliers.

Enfin, à 3 ans 1/2, sous corticothérapie à dose moyenne, une crise convulsive apyrétique avec électroencéphalogramme normal avait motivé un traitement de quelques mois par le Gardénal.

4° - En conséquence des transfusions répétées, sont apparus des signes d'hémossidérose, puis d'hémochromatose:

- . Ceci, malgré le traitement par Deferoxamine institué en novembre 1968, un an après le début des transfusions, d'abord avec 500 mg I.M. pendant 15 jours après chaque transfusion, puis à dose plus forte et pendant 20 jours après les transfusions.
- . Le test au Desféral réalisé en mai 1970, après 2 ans 1/2 d'évolution, est très positif puisque la sidérurie passe de 80 µg/24 h avant, à 2 000, 2 300, 2 500 µg/24 h après 3 injections I.M. de 500mg en 3 jours. La sidérurie est donc multipliée par un coefficient allant de 24 à 30. On obtient des chiffres comparables lors d'un second test pratiqué en août 1972.
- . La sidérémie est constamment élevée, à plus de 205 gammas % ml avec un coefficient de saturation entre 0,74 et 0,95.
- . La coloration de Perls, réalisée sur le myélogramme en mars 1971 (au bout de 3 ans 1/2 d'évolution), montre la présence de fer extra-érythroblastique réalisant une surcharge modérée.
- . Enfin, les signes cliniques d'hémochromatose sont très discrets, puisque la peau et les muqueuses ne sont pas ardoisées; l'hépatomégalie modérée n'est notée pour la première fois qu'en août 1972, après près de 5 ans d'évolution; le bilan fonctionnel hépatique, en particulier clearance de la BSP, est alors normal. Il n'existe pas de splénomégalie.

OBSERVATION n° 8

Saïd ATE... (Service du Pr MONNET, n° 7.110)

(déjà publiée pour son aspect cyto-génétique, réf. n° 130)

RESUME: Anémie normochrome avec réticulocytopénie et érythroblastopénie, découverte chez un garçon de 11 mois 1/2, traitée par corticogérapie maintenue pendant 2 ans. Actuellement, rémission complète sans traitement, suivie et contrôlée depuis 1 an 9 mois.

ANTECEDENTS: Saïd ATE... est né le 17 septembre 1967 à LYON; son père, 34 ans, d'origine kabyle, et sa mère, algérienne, sont en bonne santé. C'est le 3ème enfant de la fratrie; la soeur aînée est en bonne santé, le frère présente une cardiopathie congénitale, associant une C.I.V., une atrésie de l'isthme de l'aorte, et un canal artériel. Tous deux sont indemnes d'altération sanguine.

Saïd est né sans incident, au terme d'une grossesse normale, pesant 3.200 g. Pendant les 11 premiers mois, le développement de l'enfant est tout-à-fait normal, il ne présente aucun incident pathologique notable.

A l'occasion d'un épisode de vomissement, accompagné d'anorexie, une pâleur intense est notée par le médecin-traitant, qui adresse l'enfant à la Clinique Médicale Infantile B - Service du Professeur MONNET.

DIAGNOSTIC : Saïd a 11 mois 1/2 lorsqu'il est hospitalisé, le 31 août 1968. C'est un petit algérien de développement staturo- pondéral tout-à-fait normal (poids 10,100 kg, taille: 77,5 cm), dont le saïl trait clinique est une pâleur extrême. Il n'y a pas d'hépto-splénomégalie ni d'adénomégalie, ni d'ictère. On ne note pas d'hémorragie extériorisée. L'examen ne retient qu'un souffle systolique fonctionnel de type anémique, et une tachycardie à 140.

- . L'hémogramme pratiqué immédiatement montre une anémie à 1.200.000/mm3 avec hémoglobine à 3 g/l. Cette anémie est normochrome (V G à 1,06). Les globules blancs à 4.600/mm3 et les plaquettes à 126.000 sont à la limite inférieure de la normale.
- . Il existe une réticulocytopénie à moins de 1 °/...
- . Le myélogramme montre (Pr GERMAIN): "un frottis médullaire de densité un peu diminuée, avec important contingent lymphoïde de 35 %, et quelques plasmocytes (1 à 2 %) . La lignée granuleuse est correctement représentée. Par contre, il n'y a pratiquement pas d'érythroblastes

(moins de 1 %: -érythroblaste polychromatophile 0,5 %)".

- . Les autres investigations hématologiques montrent: l'absence d'hyperhémolyse (bilirubinémie, résistance globulaire normales; test de COOMBS négatif), des taux d'enzymes érythrocytaires normaux à deux reprises, une électrophorèse de l'hémoglobine, sans anomalie.

Devant cette anémie, une transfusion de 100 ml de sang est pratiquée, puis répétée deux fois, faisant remonter le taux de globules rouges à 2.650.000/mm³.

Dans les jours qui suivent: l'anémie se reproduit, le taux de réticulocytes, évalué à plusieurs reprises, reste inférieur à 1 ‰, un second myélogramme du 9 septembre 1968 confirme l'érythroblastopénie extrême.

Le diagnostic d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND est donc porté.

- . Le caryotype réalisé à cette époque sera repris 1 an et 3 ans 1/2 plus tard (Dr REQUIN): la formule chromosomique est normale: 46 XY. On retient des cassures dans 14 mitoses sur les 98 mitoses examinées au total: ce taux faible (15 %) ne signe pas d'augmentation pathologique de la fragilité chromosomique. On ne note pas d'inégalité des chromosomes 16.

La dénaturation par la chaleur ne montre aucune anomalie, ni au niveau des chromosomes 16, ni dans la répartition des bandes dans l'ensemble du caryotype. La fluorescence confirme ces données.

Le caryotype a pu être réalisé chez la mère de Saïd. Sur 20 mitoses examinées, on ne note pas d'augmentation de la fragilité chromosomique, ni d'inégalité de longueur des chromosomes 16.

Le 15 septembre, on entreprend un traitement corticoïde avec Prednisone 2 mg/kg/jour, soit 20 mg/jour: une réaction réticulocytaire se dessine au 5ème jour à 7 ‰, pour atteindre 10 ‰ au 21ème jour; mais celle-ci n'est ni franche ni soutenue, n'empêchant pas l'anémie de se reproduire avec un taux de globules rouges à 1.510.000/mm³ le 22 octobre, au 37ème jour de traitement. Une nouvelle transfusion de 200 ml de purée globulaire est pratiquée. Tandis que la Prednisone est maintenue à la même posologie; Par la suite, la réticulocytose atteint 47 ‰ le 29 octobre et se maintiendra à des chiffres comparables, le taux des globules rouges reste à un chiffre supérieur ou égal à 3.500.000/mm³ sous la seule corticothérapie; aucune transfusion ne sera plus nécessaire après 8 semaines d'évolution. La dose d'attaque ayant été maintenue pendant 2 mois, le traitement d'entretien est adapté à 20 mg 1 jour sur deux. Il n'y a pas de syndrome cushingoïde, la croissance est tout-à-fait normale.

EVOLUTION ULTERIEURE:

- . Le traitement d'entretien est maintenu à la même dose pendant 2 mois,

jusqu'à janvier 1969, l'enfant a 16 mois. L'hémogramme montre alors une discrète anémie à 3.300.000/mm³ et le myélogramme une légère diminution de la lignée érythroblastique à 10 %, avec augmentation relative des formes jeunes. La corticothérapie est adaptée à 20 mg 1 jour sur trois.

- . Cette dose est maintenue jusqu'à l'été 1970, pendant environ 18 mois. Le développement staturo-pondéral reste normal; les contrôles réguliers constatent le maintien d'un taux de globules rouges satisfaisant, entre 3.500.000 et 4.500.000/mm³. Toutefois, les myélogrammes de contrôle de juin 1969 et d'octobre 1969 montrent la persistance d'une érythroblastopénie modérée à 9 % et 6 %.
- . Au cours de l'été 1970, le traitement est interrompu par la mère, sans rechute clinique de l'anémie. Saïd a 3 ans; le traitement a duré près de 2 ans. Par la suite, Saïd est vu à deux reprises, son état clinique est en tous points satisfaisant; cependant, le myélogramme de juin 1971, un an après l'arrêt de la corticothérapie, montre une érythroblastopénie à 6 %. Le dernier hémogramme de mai 1972 (Saïd a 4 ans, 8 mois) montre 3.800.000 globules rouges/mm³, 7.800 globules blancs, une hémoglobine à 10,4 g, mais un taux de réticulocytes inférieur à 1 %/100. La rémission se maintient donc, un an et neuf mois après l'arrêt du traitement.

OBSERVATION n° 9

Patrick PER... (Dr BRIZARD et Service de Pédiatrie ST ETIENNE, n° 20.493)

RESUME: Anémie normochrome avec réticulocytopénie et érythroblastopénie découverte chez un garçon de 8 mois 1/2.

Rémission obtenue grâce à la corticothérapie.

Rémission persistante pendant 2 ans sous traitement d'entretien.

ANTECEDENTS: Patrick PER... est né le 1er décembre 1969 de parents non sanguins. Son père a 35 ans (décédé en octobre 1970 de cause inconnue); sa mère, 31 ans, est en bonne santé. C'est le 4ème enfant d'une fratrie de quatre. Les trois aînés sont en bonne santé. Il n'y a pas de notion d'anémie dans la famille.

L'enfant est né au terme d'une grossesse normale, au poids de 3.800 g. Les premiers mois se déroulent sans incident, mais on note que le teint de l'enfant a toujours été pâle. A l'occasion d'un épisode diarrhéique à 8 mois, cette pâleur attire l'attention du médecin traitant, qui fait pratiquer une numération-formule. Celle-ci montrant une anémie à 940.000 G R /mm3 avec hématoците à 9 %, l'enfant est rapidement adressé au Centre hospitalier de Saint-ETIENNE, Service du Dr JOSSERAND, suivi par le Docteur BRIZARD.

DIAGNOSTIC: l'enfant est donc vu pour la première fois le 18 août 1970, il a 8 mois 1/2.

Son poids (7,530 g) et sa taille (69 cm) sont normaux. On est frappé par sa pâleur malgré laquelle il reste tonique et criard. Un souffle systolique de type fonctionnel est perçu, le foie est légèrement augmenté de volume. Il n'y a pas d'ictère. L'examen physique est par ailleurs négatif: la rate et les ganglions ne sont pas perçus.

Le bilan para-clinique montre:

- . une anémie à 1.460.000 GR/mm3, avec hémoglobine à 3 g % ml. La valeur globulaire est normale, à 1. Le taux des globules blancs (12.800/mm3) et des plaquettes (485.000/mm3) est conservé. La formule leucocytaire est normale.
- . Le groupe sanguin est A Rh -
- . En dehors d'une discrète hyperbilirubinémie libre (5,8 mg %), le bilan d'hémolyse montre une résistance osmotique normale (hémolyse incipiens: 5, hémolyse terminale: 3). Le test de COOMBS est négatif. Le taux de glutathion réduit à 9,3 mg % et la stabilité du G S H à 72 mg %, montrant l'absence de déficit en G 6 PD.

Au cours des jours suivants, la bilirubinémie libre sera par deux fois trouvée normale: à 2 mg % ml le 2 septembre, et à 1 mg % ml le 10 septembre.

- L'électrophorèse de l'hémoglobine est normale, de même que le dosage de l'hémoglobine foetale à 1,52 g/l.
- La sidérémie est élevée, à 197 g % ml avec un coefficient de saturation de la sidérophiline à 0,80.
- Le dosage de la vitamine B 12 sérique est normal, à 490 pg/ml
- Les taux d'acide folique sérique à 12,2 ng/ml
et sur sang total à 72,2 ng/ml, sont normaux.
- La recherche d'hémorragie digestive microscopique par la méthode de WEBER est négative par 4 fois.
- La réticulocytopénie est constante, entre 0 et 7 ‰.
- Le myélogramme du 17 septembre montre: une érythroblastopénie extrême à 0,5 % (érythroblaste orthochromatique: 0,5 %). Il existe toutefois quelques éléments jeunes qui pourraient appartenir à la lignée rouge, et qui de toute façon n'aboutissent pas à maturation, comme s'il existait un blocage au stade pro-érythroblaste. Par ailleurs, l'étale-ment est riche. La lignée granuleuse (53,5 %) est bien représentée à tous les stades. Lymphocytose à 45 % normale pour l'âge. (Dr BRIZARD).

L'examen du 7 octobre est confirmatif, montrant une moelle riche avec érythroblastopénie à 3 % (Proérythroblaste 1,5 %, érythroblaste basophile 1 %, érythroblaste orthochromatique 1 %).

- En outre, l'étude du fer médullaire par coloration de Perls ne montre pas d'anomalie: il n'y a pas de sidéroblaste; le fer extra-cellulaire est en abondance modérée, sans surcharge.
- Le caryotype (Dr FRAISSE) est normal, 46 XY. En technique ordinaire: "la constriction secondaire physiologique du chromosome 16 est légèrement plus accentuée sur l'un des chromosomes de la paire 16 dans la moitié environ des mitoses photographiées. Il en résulte une inégalité de taille discrète, mais qui ne s'écarte pas pour autant d'une façon significative de la variation observée dans un échantillon de population pris au hasard."

Les techniques de fluorescence et de dénaturation par la chaleur confirment l'absence d'anomalie.

Dès l'arrivée de l'enfant, l'importance de l'anémie avait nécessité une transfusion de 300 cc de purée globulaire (réalisée après prélèvement pour examens). Au cours de la période d'examens, une nouvelle transfusion de 80 cc avait été faite, l'anémie ayant rechuté à

2.380.000 GR/mm³ avec 6,2 g d'hémoglobine % ml.

L'ensemble des examens conduit à porter le diagnostic d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND, et le 8 octobre 1970 la corticothérapie est mise en route avec Prednisone 2 mg/kg/jour, soit 16 mg par jour; l'enfant a 10 mois. Une réponse réticulocytaire se dessine au 10ème jour de traitement, à 24 % pour atteindre son maximum à 96 % au 16ème jour. Parallèlement, le taux de globules rouges passe de 3.390.000/mm³ (après transfusion) à 3.950.000/mm³.

Ainsi, la rémission est obtenue grâce à la corticothérapie.

L'EVOLUTION ULTERIEURE: est suivie actuellement depuis 2 ans par examens réguliers au Centre de Transfusion sanguine du Centre hospitalier de SAINT-ETIENNE (Dr BRIZARD).

La posologie d'induction du traitement corticoïde a été maintenue pendant 3 semaines. Puis une réduction progressive de dose a été amorcée pour atteindre 1 mg de Prednisone 1 jour sur 2 après 3 mois 1/2 de traitement fin janvier 1971. Patrick a alors 14 mois. Son développement staturo-pondéral reste tout-à-fait normal, il n'y a pas de syndrome cushingoïde. L'âge osseux est normal, mais les radios du squelette montrent une importante ostéoporose avec indice cortico-diaphysaire au niveau du fémur à 0,35.

Cette posologie extrêmement réduite est maintenue pendant 1 mois, au cours duquel le chiffre globulaire passe de 4.140.000/mm³ à moins de 3.000.000/mm³, le taux des réticulocytes s'abaisse régulièrement, et le 25 février 1971, la rechute est constatée avec 2 480.000 hématies/mm³, 8,9 g d'hémoglobine % ml et moins de 1 % réticulocyte.

La reprise de la posologie d'induction, le 26 février 1971, amène une nouvelle rémission rapide avec réticulocytose maximum au 8ème jour à 95 %. Dans les mois qui suivent, la rémission se maintient sous traitement corticoïde. La recherche de la posologie minimum d'entretien, et en particulier les tentatives de traitement discontinu, ont amené plusieurs autres rechutes avec anémie toujours modérée, aux environs de 2.500.000 GR/mm³, n'ayant jamais nécessité de transfusion.

Le traitement actuel d'entretien de 5 mg/jour de Prednisone est poursuivi depuis le mois de mai 1972, maintenant le taux de globules rouges autour de 3.500.000/mm³.

Patrick a 2 ans 3/4 lors du dernier examen. Son développement staturo-pondéral et psycho-moteur est normal. Le traitement corticoïde au long cours, poursuivi depuis 21 mois, n'entraîne qu'un discret syndrome cushingoïde.

OBSERVATION n° 10

Lydia ROC... (Service du Pr. Agrégé FREYCON - SAINT ETIENNE)

RESUME: Anémie normochrome isolée, découverte chez une fille de 2 mois 1/2. Erythroblastopénie d'apparition retardée par rapport à l'installation de l'anémie. Rémission obtenue grâce au traitement corticoïde. La rémission se maintient depuis 13 mois 1/2 sous traitement d'entretien par Prednisone.

ANTECEDENTS: Lydia ROC... est née le 8 avril 1971. C'est l'enfant unique d'une mère célibataire de 16 ans 1/2, en bonne santé.

Naissance normale au terme d'une grossesse marquée par une infection urinaire traitée par antiseptiques, au poids de 2.600 g. Dès les premières semaines, la pâleur est notée, tandis que le nourrisson reste hypotrophique. A l'occasion d'un épisode infectieux intercurrent, la pâleur attire l'attention du médecin traitant qui adresse l'enfant au Centre hospitalier de SAINT-ETIENNE (Service du Docteur JOSSERAND; il y sera suivi par le Docteur FREYCON à partir de septembre 1971).

DIAGNOSTIC: Lydia est donc vue pour la première fois le 21 juin 1971, elle a 2 mois 1/2.

Son poids (3.500 g) et sa taille, 54 cm (-1,5 DS) restent hypotrophiques même par rapport au faible poids de naissance.

La pâleur est intense, sans note ictérique. Il n'y a pas d'adénopathie, mais la rate est perçue, le foie est augmenté de volume à plus d'un travers de doigt. La T A est à 7. A l'auscultation, on perçoit un léger souffle systolique de type fonctionnel.

Le bilan hématologique montre:

- . Une anémie profonde à 1.030.000 GR/mm³, avec 3 g d'hémoglobine % ml. Une valeur globulaire à 1, une anisocytose avec poïkilocytose et discrète anisochromie. Les taux des globules blancs (11.800/mm³) et des plaquettes (475.000) sont conservés. La formule est normale.
- . Le taux des réticulocytes est d'emblée trouvé bas, à moins de 1 %, chiffre confirmé à de nombreuses reprises les jours suivants;
- . Le groupe sanguin de l'enfant est O Rh +, celui de la mère B Rh -, mais il s'agit d'un premier enfant. La recherche d'anti-corps anti-D au cours de la grossesse était négative.
- . La recherche d'un facteur hémolytique montre une discrète hyperbilirubinémie libre à 2,8 mg % ml. Ce taux sera trouvé normal lors d'un

deuxième examen réalisé quelques jours plus tard (1,8 mg % ml). Par ailleurs, la résistance globulaire est normale. Le test de COOMBS est négatif; le taux de glutathion réduit est normal, signant l'absence de déficit en G 6 PD.

- . Le taux de fer sérique est à 155 gammas % ml.
- . L'électrophorèse de l'hémoglobine est normale.
- . La recherche d'hémorragie digestive infra-clinique par la méthode de WEBER dans les selles a été répétée 4 fois sur des périodes de 3 jours. 3 examens sont tout-à-fait négatifs. Une fois il y a présence de sang+++ les 3 jours consécutifs.
- . Un transit baryté oeso-gastrique est alors réalisé, à la recherche d'une malposition pouvant expliquer cette positivité; il ne montre qu'une discrète attraction du cône gastrique, sans hernie hiatale vraie.
Ceci est considéré comme insuffisant pour expliquer l'importance de cette anémie (normochrome).
- . Le taux sérique de vitamine B 12 est normal, à 780 pg/ml.
- . Le dosage d'acide folique montre des taux normaux:
 - dans le sérum: 7,2 ng/ml
 - dans le sang total: 63,8 ng/ml
 - dans les hématies: 305 ng/ml.
- . Plusieurs myélogrammes sont faits (Dr BRIZARD).

Le premier, du 24 juin, montre une moelle normale, compte-tenu de l'âge, avec 21 % de lymphocytes, lignée granuleuse à 43 %, lignée érythroblastique à 33 % dont 1 % d'érythroblaste basophile, 5 % d'érythroblastes polychromatophiles, 27 % d'érythroblastes orthochromatiques.

Celui du 29 Juillet montre une moelle de richesse moyenne, où la lignée granuleuse représente 40,5 % et la lignée érythroblastique 20 % (pro-érythroblastes 0,25 %, érythroblastes basophiles 3,25 %, érythroblastes polychromatophiles 4,5 %, érythroblastes orthochromatiques 5 %): au niveau de la lignée rouge, des anomalies de maturation avec présence d'éléments macrocytaires dysmorphiques.

Le 14 septembre enfin, le myélogramme montre une érythroblastopénie extrême, à 0,5 % (proérythroblastes 0,5 %): les rares éléments proérythroblastiques rencontrés au sein de l'étalement riche, présentent parfois des anomalies de maturation.

- . Le caryotype (Dr FRAISSE) réalisé sur le sang périphérique et la moelle montre une formule chromosomique normale 46 XX.

Il n'y a pas d'augmentation de la fragilité chromosomique. Il ne semble pas exister de variation de la constriction secondaire du chromosome 16 autre que la variation généralement admise. La dénaturation par la chaleur et la fluorescence confirme l'absence d'anomalie.

L'importance de l'anémie constatée à l'entrée a obligé à pratiquer rapidement une transfusion de 120 cc de concentré globulaire (après prélèvements sanguins pour examens). Au cours des semaines suivantes, tandis que se poursuivent les investigations paracliniques, trois nouvelles transfusions de 60 cc seront rendues nécessaires par la chute progressive du taux de globules rouges.

Une tentative de traitement par Vitamine B 6 pendant 1 mois, entre le 18 août et le 15 septembre se révèle inefficace, n'empêchant pas la chute du taux d'hématies de 4.040.000 (après transfusion) à 1.900.000/mm³.

Ainsi, malgré l'aspect variable de la lignée érythroblastique au myélogramme, la constance de la réticulocytopénie dans ce tableau d'anémie normochrome précoce permet de porter le diagnostic d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND.

Le traitement corticoïde est donc mis en route le 15 septembre 1971, Lydia a 5 mois, avec la posologie habituelle de 2 mg/kg/jour de Prednisone, soit 10 mg/jour. Cette dose est probablement insuffisante, l'accentuation de l'anémie se poursuit au 5ème jour de traitement, 1.700.000 G.R./mm³, taux de réticulocytes à 0,5 %/°. Une nouvelle transfusion de 60 cc de purée globulaire est alors réalisée, remontant la numération à 4.200.000 par mm³.

Le 23 septembre, le traitement est repris à plus forte dose: Prednisone 3 mg/kg/jour, soit 15 mg par jour. On obtient alors une réponse réticulocytaire à 10 %/° au 7ème jour de traitement, maximum à 30 %/° au 11ème jour. L'évolution du taux des hématies est faussée par la transfusion récente: celles-ci se maintiennent au-dessus de 3.000.000/cm³.

La rémission est donc obtenue grâce au traitement corticoïde.

L'EVOLUTION ULTERIEURE : est suivie régulièrement pendant 13 mois 1/2. La posologie de la Prednisone est maintenue pendant 15 jours; puis elle est rapidement diminuée; enfin la corticothérapie est donnée à dose discontinue 1 jour sur 2; le taux de globules rouges étant habituellement maintenu au-dessus de 3.200.000/mm³.

La recherche de la dose d'entretien minimum amènera 3 rechutes: en janvier 1972 à 2.300.000 GR/mm³, en juillet 1972 à 2.480.000 GR/mm³, et en septembre 1972 à 2.340.000 GR/mm³. Chaque fois une transfusion est réalisée et on reprend le traitement à plus forte dose.

Le traitement d'entretien actuel est de 3 mg 1 jour sur 2.

Cliniquement: l'anémie est bien supportée, la taille, petite au départ, progresse régulièrement entre -1,5 D.S. et -1 D.S. par rapport à la moyenne, mais l'hypotrophie pondérale persiste. L'âge osseux évolue normalement par rapport à l'âge statural. L'ostéoporose discrète notée en mai 1972 au bout de 7 mois 1/2 de traitement n'est plus retrouvée en juillet (indice cortico-diaphysaire au niveau de la diaphyse fémorale à 0,45). Le foie reste augmenté de volume, à un travers de doigt, la rate est

perçue, il n'y a pas d'adénopathies. Il n'existe pas de signe clinique d'imprégnation corticoïde: ni de syndrome cushingoïde, ni vergeture, ni amyotrophie, la tension artérielle est normale.

L'effet du traitement sur l'érythropoïèse médullaire est incomplet, il amène une augmentation du taux d'érythroblastes, mais les troubles de maturation persistent, marqués soit par des anomalies cellulaires, soit par des anomalies quantitatives de répartition entre les différents stades de maturation.

	23.9.71	28.9.71	14.10.71	13.1.72	26.6.72
PROERYTHROBLASTE	MISE	0,5 %	1,5 %	2 %	5 %
ERYTHROB. BASOPHILE	EN	0,5 %	0,5 %	2 %	2,5 %
ERYTHROB. POLYCHROMATOPHILE	ROUTE				1,5 %
ERYTHROB. ORTHOCHROMATIQUE	DE				
	TRAITEMENT	8,5 %			2 %
TOTAL		1 %	10,5 %	4 %	11 %
ASPECT CYTOLOGIQUE		Anomalies cellulaires de maturation		Eléments atypiques vacuolaires	Persistance d'importants troubles de maturation cellulaire

Lors du dernier examen, en novembre 1972, Lydia a 19 mois; c'est une fillette blonde aux yeux bleus, sa taille à 77 cm reste à -1 DS par rapport à la normale, l'hypotrophie pondérale à -2 DS persiste. La numération montre 2.530.000 GR/mm³, à la limite inférieure acceptable. Le taux des réticulocytes est inférieur à 10.000/mm³. La rémission se maintient donc, mais il semble actuellement que le traitement d'entretien risque de devoir être augmenté.

T A B L E A U I

OBSERVATION n°	SEXE	POIDS DE NAISSANCE	AGE DE DEBUT APPARENT	AGE ET CHIFFRE DU PREMIER HEMOGRAMME	PARTICULARITES FAMILIALES
Anne-Marie ROU... 1	F	2.600 g à terme	2 ans (?)	2 ans 5 mois (740.000)	0
Pierre MOR... 2	M	3.950 g	4-5 mois	13 mois (1.500.000)	anémie gravidique : mère
Catherine FAR... 3	F	2.850 g à terme	1 an	13 mois (1.400.000)	frère: tendance hémorragique
Alfred KER... 4	M	2.050 g à 8 mois	néo-natal	1 mois (2.750.000)	Père: sourd-muet
Joëlle BAR... 5	F	2.020 g. jumelle	néo-natal	1 mois (1.900.000)	Mère et frère: rétinite pigmentaire
Ghislaine CHA... 6	F	3.100 g	néo-natal	37 jours (700.000)	0
Robert DUF... 7	M	2.550 g à terme	néo-natal	1 mois 1/2 (1.000.000)	0
Saïd ATE... 8	M	3.200 g	11 mois?	11 mois 1/2 (1.200.000)	Frère: cardiopathie congénitale
Patrick PER... 9	M	3.800 g	6 mois?	8 mois (940.000)	0
Lydia ROC... 10	F	2.600 g à terme	néo-natal	2 mois 1/2 (1.030.000)	0

TABLEAU I - RESUME CLINIQUE

MALFORMATION OU DEFICIT ASSOCIE	HEPATO OU SPLENOMEGALIE	GROUPE SANGUIN		RETICULOCYTES	LIGNEE ERYTHRO- BLASTIQUE
Enfant	Mère				
0	Foie ++ Rate 0	O Rh +		moins de 1‰	Erythroblastopénie: 7,5 %
0	0			0 %	Erythroblastoses à 53% avec arrêt de maturation puis Ery- throblastopénie à 7%
0	Foie + Rate 0	B Rh -		3 ‰	Normale 27 % puis Erythroblastopénie 0,5 %
Anomalie du pouce droit	0	O Rh +	A Rh -	9 ‰	Normale: 17 % avec arrêt de maturation
0	Foie +++ Rate ++	O Rh +	A Rh +	0 %	Anérythroblastose: 0 %
Déficit partiel en G 6 PD, 50%	0	O Rh -	O Rh +	5 ‰	Anérythroblastose: 0 %
0	0	0		1 ‰	Erythroblastopénie: 1 %
0	0			moins de 1‰	Erythroblastopénie: 0,5 %
0	0	A Rh -		7 ‰	Erythroblastopénie: 0,5 %
0	Foie + Rate ±	O Rh +	O Rh -	moins de 1 %	Normale: 33% puis Erythroblastopénie: 0,5 %

DES OBSERVATIONS

OBSERVATION n°	AGE DE DEBUT DU TRAITEMENT	MODALITES DE TRAITEMENT	COMPLICATIONS DU
			Corticothérapie
Anne-Marie ROU... 1	2 ans 1/2	Corticothérapie pendant 7 ans puis transfusions pendant 7 ans	Retard de croissance ++ Potentialisation d'une comitialité
Pierre MORR... 2	19 mois	Transfusions pendant 4 ans puis corticothéra- pie pendant 8 ans	0
Catherine FAR.... 3	16 mois	Corticothérapie pendant 6 ans	Ralentissement passager de la croissance
Alfred KER... 4	10 mois	Corticothérapie	Discret ralentissement de la croissance
Joëlle BAR... 5	3 mois	Corticothérapie	Episodes infectieux Retard de croissance +++
Ghislaine CHA... 6	2 mois 1/2	Transfusions (échec corticoïdes)	
Robert DUF... 7	2 mois 1/2	Corticothérapie pendant 3 mois, puis transfusions	
Saïd ATE... 8	1 an	Corticothérapie pendant 2 ans	0
Patrick PER... 9	10 mois	Corticothérapie	0
Lydia ROC... 10	5 mois	Corticothérapie	0

TABLEAU II - EVOLUTION GLOBALE

TRAITEMENT	DUREE D'OBSERVATION	RESULTAT
Transfusions		
Hémochromatose	14 ans	Décès à 16 ans 1/2
Hémochromatose	12 ans	En rémission sous corticothérapie à 13 ans 1/2
	8 ans 1/2	Guérison après arrêt du traitement (10 ans)
	7 ans	En rémission sous corticothérapie à 8 ans.
	7 ans 1/4	Rémission sans traitement pendant 4 ans 1/2. Puis rechute à 5 ans. En rémission sous corticothérapie à 7 ans 1/2
Hémochromatose	6 ans	Toujours sous transfusions
Hémochromatose	5 ans	Toujours sous transfusions
	3 ans 9 mois	Guérison après arrêt du traitement (4 ans 9 mois)
	21 mois	En rémission sous corticothérapie à 2 ans 9 mois
	13 mois 1/2	En rémission sous corticothérapie à 18 mois.

C H A P I T R E I I I

ETUDE DE LA MALADIE

I - LES CIRCONSTANCES ETIOLOGIQUES

1° - Age de début

La date exacte du début clinique n'est pas toujours définie, car la pâleur, seul symptôme, est d'apparition très progressive; souvent, lors du diagnostic, la pâleur remonte à plusieurs semaines, mais parfois à plusieurs mois ou années.

Cependant, dans la grande majorité des cas, le début est situé avant l'âge de 6 mois: dans les 136 cas de la littérature où nous trouvons cette précision, 103 ont débuté avant 6 mois (77%), dont 75 avant 3 mois. On ne relève que 19 cas de début à plus d'un an, les débuts tardifs au-delà de 4 ans posent des problèmes nosologiques (9 cas).

Chez nos malades, le début clinique apparent est situé cinq fois à la période néo-natale, deux fois vers 6 mois, 2 fois à 1 an, et 1 fois à 2 ans 4 mois; le premier hémogramme révélant l'anémie étant réalisé 1 à 3 mois plus tard.

2° - La race

S'il semblait aux premiers auteurs que seule la race blanche était atteinte, les cas de race jaune rapportés par TADA, en 1958, de race noire rapportés par DAVEL (40), en 1962, puis SHAPIRO (149), et plusieurs autres auteurs, montrent que la maladie touche toutes les races.

Sur nos 10 cas, il y a deux petits arabes et une portugaise, les sept autres sont français.

3° - Le sexe

La prédominance féminine rapportée par JEUNE, en 1954, sur l'étude de 50 cas, n'est pas confirmée à la lumière des publications actuelles: sur 163 observations où le sexe est précisé, nous relevons 81 filles et 82 garçons. Sur nos 10 cas, il y a 5 filles et 5 garçons.

4° - Les groupes sanguins

Leur étude avait paru intéressante à la suite de la publication de Carl SMITH (151) qui avait découvert une iso-immunisation par incompatibilité foeto-maternelle accompagnant un cas d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND. La mère était O Rh + et l'enfant A Rh +. Il existait un titre élevé d'anticorps anti-A chez la mère. Il en avait tiré une hypothèse étiologique.

DIAMOND (44) avait, lui, relevé une très nette prédominance du groupe O chez les mères d'enfants atteints d'anémie hypoplastique congénitale (83 %).

Ces deux notions ne sont pas retrouvées ultérieurement par les auteurs.

Dans nos observations: un seul enfant a présenté un ictère néo-natal franc (Obs. 6), non lié à une incompatibilité foeto-maternelle (groupe sanguin de la mère O Rh +, de l'enfant O Rh -).

Dans un cas, la grossesse était incompatible dans le système Rhésus (mère B Rh -, enfant O Rh +), mais il s'agissait d'une première grossesse; il n'y a pas eu d'ictère néo-natal (obs. 10). (La mère a reçu des gamma-globulines anti-D lors de l'accouchement).

Nous connaissons deux autres groupes sanguins maternels A Rh +, tous deux compatibles avec celui de l'enfant O Rh +.

5° - La grossesse

Dans la plupart des cas, la grossesse est normale; cependant, dans sa revue de 30 cas, DIAMOND (44) notait quatre fois des anomalies: 2 toxémies gravidiques, une hémorragie, une prise régulière d'extraits thyroïdiens pour hypothyroïdie. BERNARD (13) relève deux hémorragies au 6ème mois. IBRAHIM (89) note la prise de phénylbutazone sept semaines avant l'accouchement, KUNZER (94) signale l'exposition de la mère en Benzol pendant la grossesse.

Sur nos dix cas, on relève:

- une anémie gravidique rebelle aux traitements anti-anémiques habituels dans l'observation 2 ;
- une menace de fausse couche à 1 mois 1/2 et des vomissements gravidiques dans l'observation 6 ;
- une infection urinaire traitée par antiseptiques dans l'observation 10.
- Dans l'observation 5, il s'agit d'une grossesse gémellaire.

Cependant, sur l'ensemble de la littérature, les grossesses perturbées ne représentent qu'un très faible pourcentage.

6° - Plus fréquente est la notion souvent soulignée de petit poids à la naissance, par prématurité ou dysmaturité: 7 cas sur 30 pour DIAMOND (44). Sur 87 cas de la littérature où nous retrouvons le poids de naissance, il

est 45 fois inférieur à 3 kg, c'est-à-dire dans plus de 50 % des cas (ce taux n'a qu'une valeur relative, car les petits poids de naissance sont plus volontiers signalés). Pour nos 10 cas: six fois le poids de naissance est inférieur à 2.900 g, dont un seul prématuré à 8 mois, mais aussi une grossesse gémellaire; deux fois il est entre 3 kg et 3 kg,500; deux fois il est à plus de 3 kg 500.

7° - Le caractère familial

Il n'avait pas été noté au début, avant le premier cas rapporté par BRUGERT en 1954; il ne fait pas partie des grands critères de la maladie, mais il est retrouvé avec une incidence non négligeable, en particulier dans plusieurs publications récentes.

Il se présente sous plusieurs aspects: antécédents familiaux d'anémie non étiquetée, présence chez d'autres membres de la famille d'anomalie métabolique trouvée dans l'anémie de BLACKFAN-DIAMOND, atteinte de plusieurs membres de la fratrie, atteinte de plusieurs générations dans la famille.

Nous préciserons ces données dans l'étude génétique de la maladie.

8° - Une infection bénigne intercurrente

peut jouer le rôle d'un élément favorisant, soit en accélérant le déséquilibre de l'érythropoïèse, soit en attirant l'attention de l'entourage et surtout du médecin traitant, déclenchant ainsi les examens sanguins.

Cette notion n'est pas soulignée dans la littérature; cependant, dans six de nos observations, des épisodes infectieux bénins divers ont révélé la pâleur et surtout déclenché les examens.

Une angine, dans l'observation 1, un accident de vaccination D.T. dans l'observation 3, une bronchite lors de la rechute après 4 ans 1/2 de rémission dans l'observation 5, une broncho-pneumopathie aiguë dyspnéïsante dans l'observation 7, un épisode diarrhéique (cas 9) et un épisode infectieux non étiqueté (cas 10).

II - ETUDE CLINIQUE

1° - Le tableau clinique est pauvre, puisqu'il est marqué le plus souvent exclusivement par la pâleur.

Celle-ci est variable, reflète du degré de l'anémie. Son apparition est très progressive, n'attirant pas toujours l'attention de la famille, ce qui explique son intensité lorsqu'elle amène à pratiquer les examens; elle est alors souvent intense, cireuse.

Contrastant avec la pâleur, l'état général est habituellement bien conservé, les enfants restant vifs, gais, d'une vitalité tout à fait normale.

Cependant, dans certains cas, apparaissent des signes fonctionnels à type de fatigabilité, d'anorexie, d'hypersomnie ou de dyspnée. Les tableaux fonctionnels

majeurs sont exceptionnels: BERNARD (13) et ZANINI (175) signalent un état semi-comateux chez leurs malades; VULLO (168) une symptomatologie neuro-psychique; ces signes ayant réagi aux premières transfusions étaient bien en rapport avec l'anémie.

2° - Depuis la description de CATHIE, 1950 (30), un certain nombre d'auteurs retrouvent le "faciès de CATHIE": cheveux couleur d'étaupe, nez camus, lèvre supérieure épaisse, léger hypertélorisme, air intelligent", mais s'il est possible que l'attention n'ait pas toujours été attirée sur ce point, cet "air de famille" n'est reconnu que dans 16 cas sur 223 observations.

Parmi nos observations, une seule enfant est blonde (Obs. 10), son faciès ne se rapproche pas de façon précise de celui de CATHIE (qui semble en définitive assez banal pour de petits anglais).

3° - Des malformations congénitales associées

sont signalées dès 1950 par PALMEN et VAHLQUIST (126) dans leur revue de 24 cas déjà publiés; l'un des quatre cas qu'ils rapportent eux-mêmes comporte une cardiopathie congénitale.

Depuis, un certain nombre de malformations ont été rapportées; toutefois, la plupart d'entre elles sont mineures; en 1966, MINAGI et STEINBACH (115), dans une revue de 74 cas, retrouvent 34 malformations, soit un taux de près de 50 %, mais ils y incluent les retards staturo-pondéraux qui peuvent être secondaires à l'anémie, et les regards psycho-intellectuels qui, à notre avis, peuvent être acquis du fait de l'affection chronique.

Sur 223 observations colligées, nous avons retrouvé 40 malformations, soit environ 20 % des cas.

- 9 d'entre elles sont mineures (ptose de paupière, strabisme, etc...), certaines d'entre elles (hypertélorisme) font partie du faciès de CATHIE.
- D'autres sont plus importantes: un bec de lièvre avec fente palatine, un syndrome de Pierre Robin, un aspect d'achondroplasie, trois luxations de hanches uni ou bilatérales.
- 9 malformations viscérales sont relevées, parfois découverte d'examen anatomique: touchant cinq fois le coeur, une fois le poumon, trois fois le rein (SMITH, 151, SHAPIRO, 149, HUGHES, 87); ces dernières sont en contradiction avec l'assertion de DIAMOND (44) qui notait en 1961 que l'absence de malformation rénale associé différenciait cette anémie de l'anémie de FANCONI.
- Enfin, certaines malformations présentent un intérêt particulier:
 - . L'association dysostose métaphysaire avec hypotrichose décrite par SACREZ (140) à STRASBOURG, puis par L'HIRONDEL (103) à CAEN, chez un second malade;
 - . La fréquence des malformations du pouce: neuf fois, dont quatre fois pouces à trois phalanges, et cinq fois bifidité du pouce ou pouce

surnuméraire uni ou bilatéral.

Un de nos malades présente également une anomalie du pouce (Obs. 4).

Cette fréquence est à rapprocher de celles d'autres cytopénies constitutionnelles. AASE (1), qui décrit la même anomalie du pouce à 3 phalanges chez deux frères porteurs d'une anémie hypoplastique congénitale, en fait un syndrome particulier. RAVAILLE (133) présente lui aussi un cas familial où l'un des deux frères a une malformation du pouce.

. Fréquence enfin 9 fois de :

+ phénotype turnérien: cinq dont un syndrome de TURNER vrai, rapporté par NEWMANN (120);

+ ou d'éléments appartenant au phénotype turnérien (ptérigium colli, écartement des mamelons, cou bref) dans quatre cas.

Cette fréquence est soulignée par DIAMOND (45) en 1970.

Dans deux de nos observations on retrouve une tare héréditaire associée, apparemment sans aucun rapport avec la maladie:

- rétinite pigmentaire dans l'observation 5, susceptible de toucher l'enfant ultérieurement;

- déficit partiel en G 6 PD dans l'observation 6.

4° - L'examen physique est par ailleurs le plus souvent négatif.

Il n'y a ni ictère, ni stigmate d'hémorragie. Il existe parfois des signes fonctionnels d'anémie: souffle systolique de type anémique chez quatre de nos dix malades, tachycardie, cardiomégalie, ces signes disparaissant lors de la réparation de l'anémie.

Il n'y a pas d'adénopathies.

Par contre, l'hépatomégalie et la splénomégalie sont parfois retrouvées.

Huit des 30 malades de DIAMOND (44) avaient d'emblée une hépato-splénomégalie, quatre autres présentaient une hépatomégalie isolée et trois autres une hypertrophie splénique isolée. Pour DIAMOND, cette hypertrophie est due à la défaillance cardiaque liée à l'anémie, elle a toujours régressé après transfusion.

Dans nos observations 1 et 3, l'hépatomégalie isolée a bien régressé après transfusion; mais dans les observations 5 et 10, l'hépatosplénomégalie très importante dans le premier cas, a subi des fluctuations, sans jamais disparaître au cours de l'évolution.

L'hépatosplénomégalie apparaissant en cours d'évolution fait figure de complication.

En conclusion, les signes cliniques se résument presque exclusivement à la pâleur, qui domine le tableau de la maladie.

III - ETUDE HEMATOLOGIQUE révèle:

1° - Une anémie

- . objectivée par l'hémogramme montrant un taux d'hématies toujours très abaissé, en règle générale au-dessous de 2.000.000/mm³; des chiffres plus élevés étant le fait d'observation où le diagnostic est très précoce: 3.800.000 à 36 h de vie dans un cas de Jean BERNARD (13); des chiffres extrêmement bas ne sont pas rares, inférieurs à 1.000.000 GR/mm³ jusqu'à 450.000/mm³ dans le cas de CASTEL (29). Dans nos observations, trois fois le taux d'hématies est à moins de 1.000.000/mm³, six fois entre 1 et 2.000.000/mm³, une fois à 2.750.000/mm³ à un mois.
- . Cette anémie est habituellement normochrome, normocytaire; il est rare que soit mentionnée une hypochromie ou une anisocytose. Nous n'avons trouvé qu'une hypochromie très marquée dans l'observation 1, avec valeur globulaire à 0,33; cinq fois la valeur globulaire était à 1 ou très proche de 1 ; quatre fois, les enfants avaient déjà été transfusés lorsque nous les avons examinés.
- . Le taux d'hémoglobine est donc abaissé parallèlement au chiffre globulaire.

2° - La numération des réticulocytes dans le sang périphérique objective une réticulocytopénie qui a une valeur particulière, car c'est le seul élément quasi constant accompagnant l'anémie; elle est habituellement importante, souvent extrême à moins de 1 %/100, elle contraste avec l'intensité de l'anémie et témoigne d'emblée du défaut de régénération médullaire.

Dans nos observations, la réticulocytose est cinq fois inférieure à 1 %/100 ou nulle; toujours inférieure à 1 % avec un maximum à 9 %/100 (observation 4). Toutefois, le taux de réticulocytes peut atteindre de manière transitoire des chiffres de 2 à 3 % qui restent de toute façon pathologiques eu égard à l'importance de l'anémie: 2 malades de DIAMOND (44) avaient un taux de réticulocytes à 3 % au début, mais qui est secondairement tombé à moins de 1 %.

3° - Cette anémie est isolée.

Il n'y a pas d'atteinte des autres lignées sanguines: globules blancs et plaquettes sont quantitativement normaux contrairement à l'impression que donnait DIAMOND lors de sa première communication, en parlant de "leucopénie modérée". Il est très rare qu'une leuco ou thrombopénie soit signalée; lorsqu'elles existent, elles sont toujours modérées et ne s'accompagnent jamais de signes fonctionnels à type d'infections répétées ou d'hémorragie: dans l'un de nos cas (2) tendance leucopénique avec inversion de la formule; dans l'observation 8, taux de globules blancs et de plaquettes à la limite inférieure admissible.

Dans quelques observations, on signale une éosinophilie telle que nous l'avons notée dans l'observation n° 2 (21 %) (LELONG, 99, BURGERT, 25).

Jean BERNARD (13) la retrouve avec une fréquence inhabituelle: dans huit observations sur 14.

4° - Elle ne s'accompagne:

- . Ni d'hyperhémolyse: la bilirubinémie, la résistance globulaire sont normales. La recherche d'iso ou d'auto-immunisation est négative.
 - Seul C. SMITH (151) trouve une iso-immunisation foeto-maternelle dans le système ABO.
 - Dans trois de nos observations, on note une discrète hyperbilirubinémie libre, mais dans l'observation 5, l'enfant a déjà été transfusée. Dans les observations 9 et 10, des taux à 5,8 mg % ml et à 2,5 mg % ml restent inexplicables, ils se normaliseront par la suite, alors que l'anémie persiste et que des transfusions sont réalisées.
- . Ni de tendance hémorragique: l'hémostase est toujours tout à fait normale; des hémorragies digestives incriminées dans les observations 3 et 10 ont été mises hors de cause.
- . Ni d'hyposidérémie : le taux de fer avant transfusion est normal ou élevé: chez 18 malades de DIAMOND, il est entre 90 et 220 γ % ml. Nous l'avons trouvé à 155 et 197 γ % ml chez les deux malades où il a été dosé avant toute transfusion.

. Ni d'hémoglobinopathie

L'électrophorèse de l'hémoglobine est toujours normale, sauf dans quatre cas familiaux où il existe une élévation modérée du taux d'hémoglobine foetale, chez les enfants atteints d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND et chez d'autre membre de la famille, parfois chez les parents faisant figure de marqueur génétique.

. Ni de déficit en vitamine du groupe B ou en acide folique.

DIAMOND a dosé quatre fois la vitamine B 12, il l'a trouvée normale; de même dans nos observations 3, 9 et 10, où les taux d'acide folique et de vitamine B 12 sont normaux, ainsi que le taux de vitamine B6 dans l'observation 3.

. Ni de déficit enzymatique

De nombreux auteurs font état de l'absence de déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G 6 PD); quant au dosage des autres enzymes érythrocytaires, nous l'avons réalisé dans 4 observations: deux fois les activités enzymatiques étaient tout à fait normales (cas 3 et 8), une fois (cas 4), l'ensemble des activités était légèrement augmenté par rapport aux moyennes habituelles. Ces données rejoignent les constatations de GERMAIN (71) dans les anémies aplasiques constitutionnelles de type FANCONI, où les activités enzymatiques érythrocytaires sont également normales ou légèrement élevées, et celle de BERNARD (14) dans les anémies aplastiques en général.

Toutefois, dans l'observation 6, les autres activités enzymatiques étant par ailleurs normales, il existe un déficit partiel en G 6 PD (50 %); ce déficit ne s'accompagne d'aucun signe clinique ou biologique d'hyperhémolyse, cependant il est probablement responsable de la diminution du demi-temps de disparition plasmatique des hématies marquées à l'épreuve au chrome radio-actif. Le trait est retrouvé chez le père. Ce déficit partiel est interprété comme une tare familiale associée, ne faisant pas partie de la maladie.

5° - Cette anémie s'accompagne par contre d'un trouble de la cinétique médullaire de la lignée rouge.

- Objectivé par les études faites par CATHIE en 1950, sur culture de moelle, montrant un important défaut de production des cellules matures de la lignée rouge, et surtout des réticulocytes.
- Étudié surtout dans plusieurs observations par épreuve au fer radio-actif 59.

Jean BERNARD (13) en rapporte le premier les données sur un cas en 1961, puis de nombreux auteurs : DECHAMPS (41), ORSINI (124), SEGOVIA DE ARANA (147), NICOLINI (122).

Une étude détaillée faite par NAJEAN (119) en 1969, montre:

- . Une diminution importante du taux d'incorporation globulaire du fer marqué; celui-ci est toujours inférieur à 50 %, parfois à 0,5 % dans les anérythroblastoses (N = 75 à 65 % entre le 10ème et le 14ème jour), mais la vitesse d'incorporation du fer est normale;
- . Il existe une diminution du taux de renouvellement plasmatique du fer, expliquant la lenteur relative d'évolution vers l'hémochromatose.
- . Enfin, diminution de la vitesse de décroissance plasmatique du fer, celle-ci se faisant selon une courbe très particulière à 3 composantes exponentielles.
- . Aux comptages externes: dans la première heure, fixation osseuse très faible et fixation hépatique très forte: dans les jours suivants, le fer fixé dans l'os disparaît très vite, mais celui du foie reste au taux initial. Il n'y a pas d'activité qui se fixe dans la rate.

Dans les érythrogénèses imparfaites, type CATHIE, le taux de fixation osseux est sub-normal, mais le taux d'incorporation globulaire est nul

Dans notre observation 3, une épreuve au radio-fer en période de rémission sous corticoïdes, n'a montré comme anomalie qu'une fixation hépatique précoce, restant stationnaire pendant toute l'épreuve, signant de façon discrète la persistance d'un trouble de type hypoplasie médullaire.

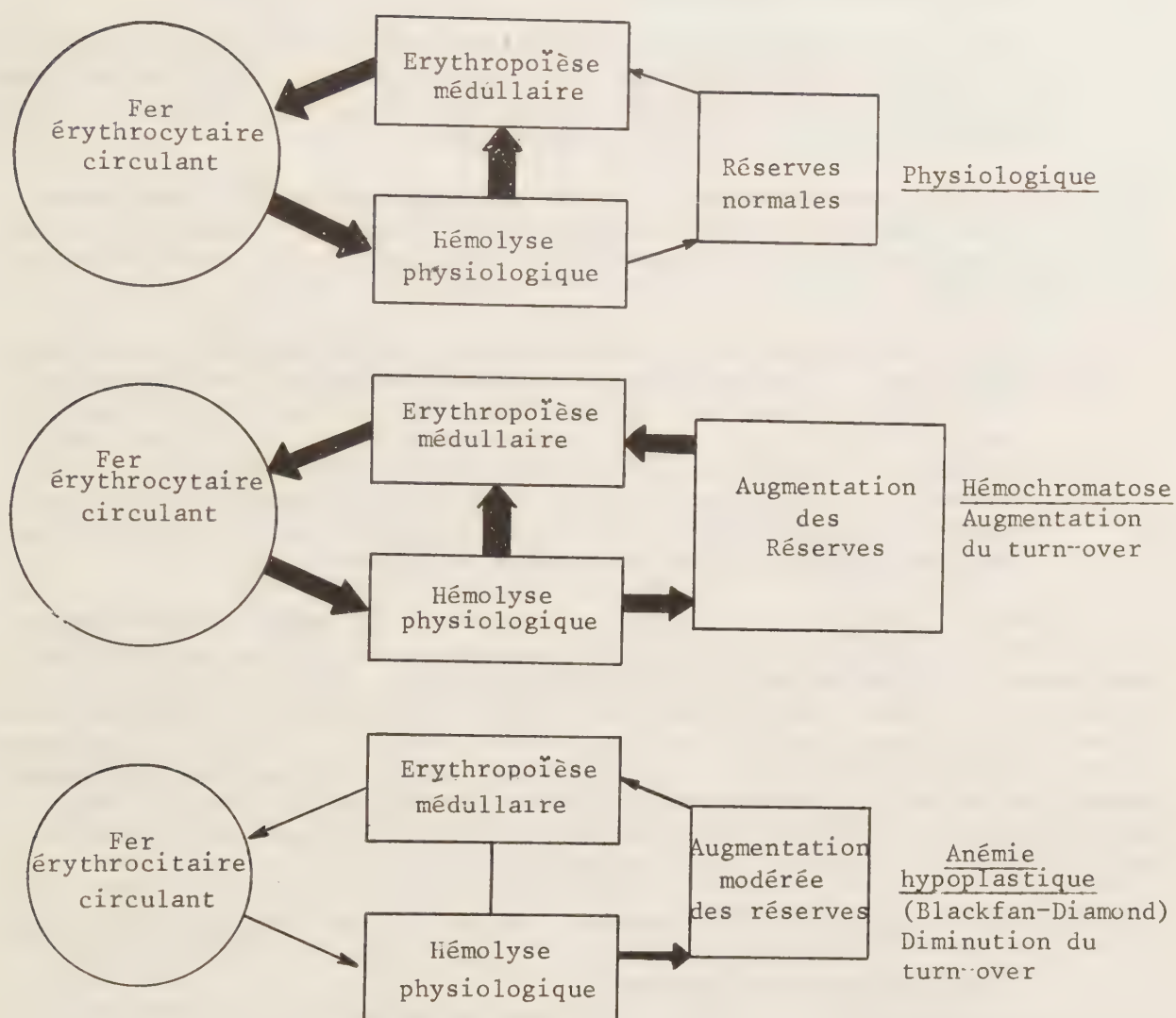


Fig. 3 : Cinétique du fer

6° - L'étude du myélogramme

est l'élément essentiel du bilan de cette anémie : il objective des troubles cellulaires au niveau de la lignée rouge, responsables de l'anémie.

La moelle osseuse est de richesse cellulaire globale normale. Il n'y a pas d'anomalie des lignées granulocytaires et mégacaryocytaires. Le taux de lymphocytes qualitativement normaux est normal pour l'âge. Une seule fois est signalée une éosinophilie médullaire modérée, en rapport avec une éosinophilie sanguine (WALLMAN, 169).

L'atteinte porte exclusivement sur la lignée érythroblastique.

a) On distingue habituellement :

1. Les anomalies quantitatives, que représente l'érythroblastopénie,

trouble le plus fréquent:

- . soit l'anérythroblastose complète, qui n'est pas exceptionnelle; on en trouve au moins huit cas dans la littérature, dont l'un des trente malades de DIAMOND (44); deux de nos dix malades présentaient une anérythroblastose au premier myélogramme.
- . Plus souvent, il s'agit d'une érythroblastopénie, la lignée rouge n'atteignant pas 10 % des éléments, des taux de l'ordre de 1 à 2 % étant fréquents: trois sur dix de nos malades; cinq sur trente pour DIAMOND (44).
- . Il est à signaler que l'intensité de l'érythroblastopénie peut être différente en fonction du point de ponction médullaire: un malade de JEUNE (91) avait une anérythroblastose absolue sur deux moelles sternales, mais une lignée érythroblastique à 21 à 23 % sur moelle vertébrale, avec répartition normale des différents stades de maturation; on pouvait donc penser que l'anérythroblastose n'est jamais absolue; toutefois TADA (158) avait, lui, retrouvé l'anérythroblastose par ponction sternale et ponction iliaque.

A ce désordre quantitatif, s'ajoutent souvent des anomalies morphologiques cellulaires: les éléments étant souvent altérés, à cytoplasme vacuolisé ou déchiqueté, laissant apparaître des noyaux nus qu'il est alors difficile de rattacher à la lignée érythroblastique. REVOL les rattache à la lignée ferriprive (134) (Observation 1). D'autres auteurs, comme C. SMITH (151) décrivent, parmi les rares érythroblastes, des cellules jeunes ou primitives (qui pourraient correspondre à un arrêt très précoce de maturation). Parfois enfin sont signalés des troubles de maturation cellulaires, signés en particulier par une macrocytose (dans notre observation 10).

Ces constatations annoncent le deuxième type de trouble médullaire rencontré.

2 - Les anomalies qualitatives

décrites pour la première fois par CATHIE (30): trois de ses malades présentaient un taux global normal ou élevé d'érythroblastes, mais il existait un arrêt de maturation au stade d'érythroblaste orthochromatique, le malade étant incapable de produire des réticulocytes. Le malade de LELONG (99) avait une lignée rouge de pourcentage global normal, mais avec arrêt de maturation au stade d'érythroblaste basophile, les stades matures ne représentant qu'un très faible pourcentage des éléments de la série rouge.

Ce type d'altération de l'érythropoïèse avait amené à classer les anémies congénitales avec dysérythropoïèse en trois types:

- . Selon GASSER (1957), (69):
 - type BLACKFAN-DIAMOND, avec hypoplasie de lignée rouge,
 - type LELONG avec arrêt de maturation au stade basophile,
 - type CATHIE avec arrêt de maturation au stade orthochromatique;

. et selon Jean BERNARD (1962) (44), sur 51 observations:

Type I : (51 %) érythroblastopénie à moins de 10 %

Type II : (37 %): arrêt de maturation à un stade variable de l'érythropoïèse, la moelle étant par ailleurs de richesse érythroblastique normale ou faible.

Type III: (12 %) lignée érythroblastique en pourcentage normal ou élevé, tous ses éléments étant en proportion normale: la réticulocytopénie témoignant de l'arrêt de maturation à l'érythroblaste orthochromatique.

On pourrait dans ce cadre placer six de nos observations dans le Type I, une dans le type II (obs. 4) et trois dans le type III (Obs. 2, 3 et 10).

- . La courbe caryométrique, réalisée en classant les cellules de la lignée rouge en fonction de leur rapport nucléo-plasmatique, objective de façon schématique l'arrêt de maturation de la lignée érythroblastique (RUHRMANN) (139); MALINVAUD (109), LE BALLE (97). Elle permet en particulier de suivre l'évolution et éventuellement la guérison du trouble.

b) En fait, toutes ces formes se rattachent à deux groupes de troubles médullaires.

Dans le plus grand nombre de cas, même lorsque la maladie débute avec une lignée érythroblastique en pourcentage normal ou élevé, avec arrêt de maturation, dans les suites de l'évolution, on assiste à un appauvrissement plus ou moins important de la moelle, qui prend l'aspect érythroblastopénique: par exemple, le malade de FONTAN passe de 23 % d'érythroblastos à 7,4 % au myélogramme suivant. C'est le cas de nos quatre malades dont le premier myélogramme rentrait dans le type II et le type III.

Par contre, lorsque la richesse de la lignée érythroblastique se maintient au cours de l'évolution, il s'agit d'un trouble médullaire différent; certains auteurs le classant à part sous le terme d'"érythrogenesis imperfecta", différencié alors du cadre de l'anémie de BLACKFAN-DIAMOND proprement dite.

L'étude in vitro de l'érythropoïèse par Thymidine tritiée (NAJEAN, 1971, 119) rend compte de la différence entre ces deux cadres:

- . Anémie de BLACKFAN-DIAMOND, avec érythroblastopénie (synthèse et temps du cycle de l'hémoglobine normaux). Mort intra-cellulaire aux phases pro-érythroblaste et basophile I.
- . "Erythrogenesis imperfecta": moelle très riche, avec absence de réticulocytes: mort cellulaire à la phase terminale de la maturation nucléée (stade orthochromatique).

En conclusion:

Il faut donc souligner l'importance de la réticulocytopénie qui accompagne l'anémie, il s'agit de l'élément fondamental, dénominateur commun du trouble de l'érythropoïèse médullaire.

IV - DIAGNOSTIC ET NOSOLOGIE

Le diagnostic de l'anémie de BLACKFAN-DIAMOND est en général facile: il repose sur le début précoce, l'atteinte isolée de la lignée rouge, et l'absence de régénération médullaire (c'est le cas de nos observations 1, 2, 4, 5, 6, 7, 9, 10, en précisant toutefois qu'il a fallu attendre parfois plusieurs mois pour que l'érythroblastopénie se révèle).

1° - Il n'y aura donc pas habituellement de difficultés diagnostiques avec:

a) les pancytopénies chroniques, pouvant se traduire au début par une atteinte isolée de la lignée rouge:

1. cytopénies constitutionnelles

- . En particulier l'anémie de FANCONI, non pas dans sa forme typique de pancytopénie chronique par insuffisance médullaire avec pigmentation cutanée, malformations squelettiques et viscérales de caractère familial débutant dans la seconde enfance, mais dans ses formes à début précoce, pouvant se manifester pendant quelque temps par une atteinte isolée de la lignée rouge; d'autant qu'une leuco-thrombopénie peut accompagner l'anémie de BLACKFAN-DIAMOND au début, mais celle-ci est modérée, habituellement transitoire et reste exceptionnelle.
- . On peut en rapprocher le syndrome décrit par DAMESHEK et ESTREN en 1947: pancytopénie familiale par insuffisance médullaire, qui ne se différencie de l'anémie de FANCONI que par l'absence de malformations associées; et de l'anémie congénitale de BENJAMIN (1911), touchant électivement la lignée rouge, s'accompagnant de malformations multiples, de retard statural et mental dont la description repose sur peu de cas et dont la frontière avec l'anémie de BLACKFAN-DIAMOND est en fait mal définie.

2. Les cytopénies acquises:

- . Anémies aplastiques acquises idiopathiques ou secondaires à une étiologie toxique, infectieuse ou allergique, s'accompagnent d'une atteinte des lignées granuleuses et mégacaryocytaires, et où le tableau infectieux et hémorragique domine la scène clinique, l'anémie restant au second plan.
- . Les cytopénies malignes:
 - = la leucose aiguë, rare dans les premières années de la vie, dans sa forme aplasique où on assiste rapidement à la prolifération leucoblastique;

= l'érythromyélose aiguë de DI GUGLIELMO, exceptionnelle, habituellement accompagnée d'une hyperprolifération érythroblastique, peut évoluer quelque temps sous le masque d'une pancytopenie, elle ne tarde pas à faire sa preuve par son évolution fatale.

b) L'anémie ferriprive hypoplastique, décrite par CROIZAT et rapportée par BERNHEIM chez l'enfant. L'absence d'hyposidérémie, l'échec du traitement martial permettent d'éliminer rapidement ce diagnostic.

c) Les anémies mégaloblastiques peuvent se discuter dans le cas où les troubles de maturation cellulaires sont importants et entraînent une macrocytose, mais sans mégaloblastose habituellement. Les dosages de vitamine B 12 et d'acide folique, lorsqu'ils sont pratiqués, l'inefficacité thérapeutique de ces produits, éliminent le diagnostic.

2° - Le diagnostic peut être difficile

dans certaines formes sortant du cadre le plus fréquent, en raison de limites nosologiques imprécises:

- l'âge de début, puisque les premières manifestations peuvent survenir tard;
- l'existence ou non d'une érythroblastopénie,
- la durée d'évolution, puisque des rémissions spontanées ont pu être observées très tôt dans la vie.

1 - Ainsi, en cas de début tardif, le diagnostic se pose avec les érythroblastopénies chroniques acquises décrites par KAZNELSON en 1922, maladie de l'adulte, exceptionnelle chez le grand enfant, dont le tableau hémato-logique est identique à celui de l'anémie de BLACKFAN-DIAMOND. Son évolution chronique est plus péjorative, car la sensibilité aux thérapeutiques est moindre (corticoïdes, androgènes, immuno-suppresseurs-).

Le problème diagnostique ne se pose pas dans la forme secondaire à une intoxication (très rare), ou associée à une tumeur thymique (50 % des cas) où il existe des désordres immunologiques, mais dans sa forme idiopathique où l'on peut discuter une anémie de BLACKFAN-DIAMOND tardive: rien ne les différencie, si ce n'est l'âge d'apparition. WRANNE (173) en rapporte un cas survenu chez une fillette de cinq ans résistant à la corticothérapie et réversible en quelques mois sous traitement immuno-suppresseur.

2 - Le diagnostic est également difficile, lorsque la moelle est riche sans déséquilibre cytologique dans la lignée érythroblastique, avec les anémies dysérythropoïétiques congénitales (ou anémie congénitale par troubles de maturation cellulaire ou hémolyse précoce) isolées en 1968 par HEIMPEL et WENDT (84), étudiées depuis par de nombreux auteurs, en particulier WERWILGHEN (171), CROOKSTON (37), MEURET (114), et plus récemment par LEWIS (102): il s'agit d'une anémie à début néo-natal ou dans la petite enfance, d'évolution lente, donc souvent découverte chez l'adulte

jeune, cette anémie est modérée (autour de 3.000.000 de GR/mm³), elle évolue vers l'hémosidérose avec hépatomégalie en l'absence de transfusions. Le trouble médullaire est une hyperplasie de la lignée rouge avec érythropoïèse inefficace et mort intra-médullaire des cellules; ces cellules présentant d'importantes altérations morphologiques: mégalo-blastose, multi-nucléarité. Le nombre des réticulocytes n'est ni diminué, ni augmenté. Il existe d'importants désordres immunologiques. Enfin, c'est une maladie congénitale de nature génétique probable, à transmission récessive autosomique.

Elle se différencie fondamentalement de l'anémie de BLACKFAN-DIAMOND, puisqu'il s'agit d'un emballement médullaire ayant pour résultat une érythropoïèse inefficace avec augmentation du turn-over plasmatique du fer aboutissant à l'hémochromatose.

3 - Enfin, selon les modalités évolutives, le diagnostic avec les érythroblastopénies aiguës n'est pas toujours facile.

Non pas avec la poussée érythroblastopénique aiguë de quelques jours à une semaine décrite par OWREN (125) dans la sphérocytose constitutionnelle, et par GASSER (67) dans des cas d'étiologie diverse toxique, médicamenteuse ou infectieuse.

Mais surtout:

- L'érythroblastopénie transitoire post-transfusionnelle puisque beaucoup d'enfants porteurs d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND ont été transfusés avant d'avoir eu un examen de moelle. C'est le compte de réticulocytes pratiqué, lui, avant transfusion qui peut trancher si l'on a pris la précaution de faire entrer cet examen dans la routine; sinon, seule l'évolution ultérieure peut faire la part des choses;
- L'érythroblastopénie transitoire idiopathique, évoluant sur un ou deux mois est, à la différence de l'anémie de BLACKFAN-DIAMOND, spontanément résolutive au bout de cette courte période.

Jean BERNARD en rapporte un cas ayant guéri spontanément en un mois. Parmi les quatre cas rapportés par WRANNE (174) trois ont guéri spontanément en un à quatre mois; le quatrième, survenu chez une fillette de trois ans, a guéri au bout de 14 mois de corticothérapie. Ce dernier cas entre, à notre avis, dans le cadre de l'anémie de BLACKFAN-DIAMOND puisque l'un des cas rapportés par DIAMOND (44) a guéri spontanément en 8 mois et qu'un autre (13) a guéri au bout de 11 mois de corticothérapie.

Nous pourrions discuter dans ce cadre nos observations 3 et 5:

L'observation 3 comporte un seul myélogramme érythroblastopénique, mais la réticulocytopenie était déjà contemporaine du myélogramme antérieur subnormal. L'évolution a été favorable sous corticoïdes, sans qu'aucun sevrage ou diminution rapide des doses aient été tentés cependant, à notre avis, la persistance de l'anémie entre 2.500.000

et 3.500.000/mm³ et la tendance érythroblastopénique persistante, tranchait formellement pour une affection chronique.

Dans l'observation 8, la discussion est la même: deux myélogrammes érythroblastopéniques, mais évolution constamment favorable sans que la corticothérapie ait été jamais diminuée rapidement; là encore, la persistance de l'érythroblastopénie modérée, même après guérison, nous permet d'affirmer formellement l'anémie de BLACKFAN-DIAMOND sensible aux corticoïdes:

- = L'érythroblastopénie aiguë à rechute se manifeste par des poussées d'érythroblastopénie, elles aussi sensibles aux corticoïdes, mais débutant à un âge variable et sans aucune manifestation hématologique dans l'intervalle (qui peut durer plusieurs années) entre les poussées: COUTEL (35) en rapporte un cas débutant à huit ans avec poussée d'érythroblastopénie sensible aux corticoïdes et réversible en un mois. Un an plus tard, une seconde poussée évoluait de même, par la suite l'état de l'enfant se révélait tout à fait normal. Jean BERNARD (47) rapporte un autre cas semblable. Poussées d'érythroblastopénie à cinq ans, six ans, et demi et dix ans, l'une d'elles ayant évolué sur plus de trois mois. Dans l'intervalle, et depuis la dernière poussée, l'état de l'enfant est satisfaisant.

Ainsi, ces difficultés diagnostiques montrent le danger qu'il y a à entreprendre un traitement corticoïde avant d'avoir réalisé des examens complets, et surtout avant d'avoir jugé de l'allure évolutive de l'affection, pendant au moins quelques semaines.

V - LA PATHOGENIE

de l'affection reste inconnue malgré les nombreuses recherches qu'elle a suscitées.

En 1938, lors de sa première communication, DIAMOND (43) proposait deux théories pathogéniques:

- insuffisance congénitale du tissu érythropoïétique;
- ou erreur innée du métabolisme touchant la synthèse d'une substance indispensable à la constitution de la cellule rouge.

1° - En raison du caractère congénital de l'affection

L'hypothèse d'une embryo ou d'une foetopathie possible à l'origine de la maladie avait été soulevée par C. SMITH (151). A l'appui de cette hypothèse on a rapporté, comme nous l'avons vu, un certain nombre de grossesses perturbées par des hémorragies, des infections, la prise de médicaments, l'exposition à des toxiques(une fois). C. SMITH rapporte lui-même un cas d'iso-immunisation dans le groupe ABO.

Le petit poids de naissance, dont la fréquence est remarquable, pouvait témoigner d'un trouble du développement intra-utérin.

En fait, des anomalies au cours de la grossesse restent rares, le nombre grandissant d'observations familiales est plus en faveur d'une tare héréditaire, la possibilité d'une embryopathie ou d'une foetopathie peut donc être abandonnée.

Notre observation 5 est très intéressante à cet égard, puisqu'il s'agit d'une fillette issue d'une grossesse gémellaire bivitelline, dont le jumeau est indemne de toute tare hématologique (et ne porte pas par ailleurs l'anomalie chromosomique familiale). Cette grossesse exclut donc la possibilité d'une maladie acquise in utero, et laisse le champ libre à une maladie génotypique familiale. Cette observation, qui a déjà fait l'objet de la publication de BRIZARD (23) est à notre connaissance le premier cas d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND rapporté chez une jumelle.

2° - Le défaut de stimulation ou l'inhibition de l'érythropoïèse par certains facteurs n'a pu être prouvée.

a) Le thymus a été mis en cause en raison de la fréquence de l'association érythroblastopénie et tumeur thymique chez l'adulte. Dans le sérum de ces sujets, on a mis en évidence un inhibiteur de l'érythropoïèse. Chez l'enfant, l'association érythroblastopénie et tumeur thymique a été décrite une seule fois par TALERMAN en 1968 (160) chez une fillette de 5 ans, mais en réalité le tableau s'est complété rapidement par une pancytopénie d'évolution fatale. On n'a jamais signalé de tumeur thymique dans l'anémie de BLACKFAN-DIAMOND, malgré des recherches précises faites chez un certain nombre de patients.

b) Un défaut de stimulation endocrinienne, évoqué par CATHIE (30) sur l'existence d'un faciès particulier, n'a jamais été étayé par des succès thérapeutiques avec des hormones anté-hypophysaires ou thyroïdiennes. L'action de l'A.C.T.H., des corticoïdes et des androgènes n'est pas spécifique à l'anémie de BLACKFAN-DIAMOND. Les explorations endocriniennes réalisées dans la maladie l'ont toujours été chez des grands enfants ayant une longue évolution avec, en particulier, apparition d'hémochromatose (STEEL, 155). Les insuffisances endocriniennes décelées alors ne peuvent être imputées à la maladie.

c) De même rien ne confirme l'hypothèse de GASSER (1957) (69), associant les deux précédentes, d'un déséquilibre entre le système neuro-endocrinien stimulateur et le système lymphatique inhibiteur de l'érythropoïèse.

d) La recherche d'une insuffisance en érythropoïétine a été négative. Au contraire HAMMOND (80), 1960, trouve un taux d'érythropoïétine constamment élevé dans le sang et dans les urines en période de maladie. Il existe en effet une relation directe entre le degré de l'anémie et le taux d'érythropoïétine, l'activité érythropoïétique du sérum étant plus importante pour un même degré d'anémie dans l'anémie de BLACKFAN-DIAMOND que pour une anémie hémolytique ou une anémie par hémorragie (ESSERS, 57). L'érythropoïétine agit à deux niveaux: sur la différenciation de la cellule

souche, probablement à son deuxième stade où elle est déjà précurseur de la lignée rouge, mais non encore reconnaissable, et probablement plus loin au stade proérythroblaste ou érythroblaste basophile, en contrôlant la synthèse de l'hémoglobine.

Elle serait réglée par un mécanisme de feed-back, sur l'oxygénation tissulaire, et serait consommée à mesure de son action, ce qui expliquerait son taux plus élevé dans les anémies arégénératives que dans les anémies avec compensation médullaire. Son mode d'action intime se situerait au niveau de la synthèse et de la libération de l'ARN messenger, donnant le code de la synthèse des différents enzymes nécessaires à la division et à la différenciation des cellules de la lignée rouge (HARRIS, 82).

3° - L'échec des traitements par les vitamines du groupe B, l'acide folique, les oligo-éléments (cobalt en particulier) élimine un défaut d'apport ou d'absorption de ces produits.

4° - L'hypothèse d'un défaut métabolique touchant les acides aminés indispensables à la synthèse de l'hémoglobine, a été la plus étudiée.

a) Quelques auteurs rapportent des troubles divers des acides aminés sanguins et urinaires.

Le malade de DAVEL (40), un petit noir, a une hyperaminoacidurie globale. GILMANN (72) découvre une histidinémie à l'état biologique chez son patient, mais cette recherche est négative chez trois autres malades. DEVILLER (42) met en évidence une élévation de l'acide cystéique et de l'acide glutamique dans le sérum d'une patiente. La malade de FALTER (59) a une hyper aminoacidurie portant sur la glycine, la sérine, la lysine et l'histidine avec taux de sérine, lysine, alanine, arginine, thréonine élevés dans le sang; la fille de cette malade, atteinte elle aussi d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND, a une aminoacidurie et une aminoacidémie normales.

b) Les anomalies touchant le métabolisme du tryptophane, constituent un cadre plus homogène.

= En 1953, ALTMANN et MILLER (4) sont les premiers à mettre en évidence, dans les urines de neuf malades, la présence anormale d'un métabolite du tryptophane, l'acide anthranilique. Son taux est augmenté après épreuve de charge en tryptophane.

En raison du rôle de la vitamine B 2 dans le métabolisme du tryptophane, ces auteurs pensent que c'est le défaut en Vitamine B 2 qui peut être responsable de cette accumulation d'acide anthranilique. L'administration de vitamine B 2 aux patients corrige le trouble métabolique, mais n'a aucun effet sur l'anémie.

= PEARSON et CONE (127), en 1957, qui retrouvent l'anomalie chez leur patient, ne constatent pas d'augmentation du tryptophane dans le sang. Il ne s'agit donc pas d'une anomalie de la voie de dégradation habituelle au tryptophane, puisque celui-ci ne s'accumule pas.

- = MARVER (110) constate chez deux malades, outre la présence d'acide anthranilique, l'augmentation d'autres métabolites du tryptophane dans les urines (acide cynurénique et hydroxycynurénine) après charge en tryptophane. La mère, saine, d'un de ces enfants, présente elle aussi après charge une excrétion excessive de cynurénine et d'hydroxycynurénine. Cette découverte semble éliminer l'existence d'une relation directe entre l'anémie et l'anomalie métabolique.
- = Cependant, le malade de FONTAN (61) a un taux très faible d'acide anthranilique dans les urines lorsqu'il est en rémission sous corticothérapie; la recherche devient nettement positive à l'arrêt expérimental du traitement. La contre-épreuve de reprise du traitement voit réapparaître l'anémie et l'élimination d'acide anthranilique dans les urines.
- = Enfin, si le malade d'ELIACHAR (54) ne présente pas d'élimination urinaire d'acide anthranilique, sa mère a une épreuve de charge en tryptophane très perturbée de type carence en vitamine B 6 (augmentation de la cynurénine, de l'hydroxycynurénine, de l'acide cynurénique, de l'acide xanthurénique). L'épreuve est normalisée après administration de vitamine B 6. Le père et la soeur de l'enfant présentent, eux aussi, des anomalies discrètes suggérant un trouble de l'absorption de la vitamine B 6. Les différentes vitamines du groupe B n'ont aucun effet thérapeutique chez le patient.
- = Nous avons retrouvé, dans la littérature, 16 cas où la recherche d'acide anthranilique dans les urines a été positive, avec ou sans charge en tryptophane, cette épreuve ayant de plus fait apparaître quatre fois une augmentation d'autres métabolites.

Cependant, vingt sept fois cette recherche était négative et quatre fois dans nos observations, et vingt trois fois le test de charge en tryptophane était normal (dans nos quatre observations également). L'anomalie métabolique n'est donc pas du tout constante, en particulier pour SMITH et PRICE (152) dès 1960, et ces auteurs réaffirment leurs conclusions en 1970 (132): sur sept malades explorés, deux ont une augmentation de l'excrétion de cynurénine et d'hydroxycynurénine après charge en tryptophane, mais aucun n'a d'acide anthranilique dans les urines. Ces auteurs concluent que les anomalies du métabolisme du tryptophane étant ubiquitaires tant en hématologie que dans d'autres affections, elles leur semblent actuellement non spécifiques et d'intérêt limité pour le diagnostic. Elles ne permettent pas actuellement d'apporter une théorie pathogénique métabolique précise, ni de proposer un traitement.

T A B L E A U I I I

TABEAU III - TABLEAU DE REFERENCES DE 223 OBSERVATIONS

AUTEUR	ANNEE	LIEU	REFERENCE	NOMBRE DE CAS
AASE	1969	WASHINGTON	(1)	1 cas
AUPHÂN	1961	PARIS	(7)	2 cas
BADETTI	1967		(9)	1
BENTEGEAT	1968	BORDEAUX	(10)	3
BERNARD	1951-1962	PARIS	(12) (13)	25
	1963-1971		(148) (47)	
BONDUEL	1967	ARGENTINE	(17)	1
BOSCH	1971		(19)	2
BOXER	1971	SAN FRANCISCO	(21)	1
BOPP	1966	MAYENCE	(18)	1
BURGERT	1954	ROCHESTER	(25)	12
CALVERT	1956	BORNEMOUTH	(26)	1
CASTEL	1967	BREST	(29)	1
CATHIE	1950	LONDRES	(30)	5
COUTEL	1967	RENNES	(34)	1
DESCHAMPS	1964	LOUVAIN	(41)	1
DEVILLER	1971	MONTPELLIER	(42)	5
DIAMOND	1938-1961	BOSTON	(43) (3) (44)	30
DOMMERGUES	1971	PARIS	(46)	7
ELIACHAR	1966	PARIS	(54) (76)	1
ENG	1967		(56)	1
FALTER	1972	NEW-YORK	(59)	1
FISHER	1953	BELFAST	(60)	1
FONTAN	1959	BORDEAUX	(61)	2
FORARE	1963		(62)	2
GARWICZ	1971	LUND (Suède)	(65)	2
GASSER	1951-1957	ZURICH	(68) (69)	1
GILMAN	1969		(72)	1
GORDON	1962	GLASGOW	(75)	18
HARVEY	1960	LONDRES	(83)	1
HILDNER	1968		(85)	1
HUGHES	1961	SYDNEY	(87)	8
HUNTER	1972	WASHINGTON	(88)	4
JAMRA	1965	SAO-PAULO	(90)	3
JEUNE	1954-1856	LYON	(91) (134)	1
JOSEPHS	1936	BALTIMORE	(92)	2
KUNZER	1966	STUTT GART	(94)	1

D'ANEMIE DE BLACKFAN-DIAMOND

AUTEUR	ANNEE	LIEU	REFERENCE	NOMBRE DE CAS
LELONG	1951	PARIS	(99)	1
L'HIRONDEL	1967	CAEN	(103)	1
LUNDMARK	1966	IPPSALA	(106)	3
MALHERBE	1965	PARIS	(108)	1
MALINVAUD	1970-1962	LIMOGES	(51) (109)	1
MARVER	1961		(110)	2
MAURUS	1963	BRUXELLES	(113)	1
MINAGI	1966	SAN FRANCISCO	(115)	1
MOTT	1969		(117)	3
NICOLINI	1967	MILAN	(121) (122)	1
PALMEN	1950	STOCKHOLM	(126)	4
PEARSON	1957	BETHESDA	(127)	1
RAVAILLE	1965	NANCY	(133)	2
SACREZ	1961-1965	STRASBOURG	(138) (140)	2
RUHRMAN	1964		(139)	1
SAINT-AIME	1971	MARTINIQUE	(141)	3
SANCHEZ-MEDAL	1971	MEXICO	(142)	2
SEEMAN	1967	HAMBOURG	(146)	1
SHAPIRO	1964		(149)	1
SJÖLIN	1970	UPPSALA	(150)	6
SOURDILLAT	1970	TOULOUSE	(153)	1
STARLING	1967	TEXAS	(154)	8
STEEL	1972	EDIMBOURG	(155)	1
STURGEON	1957	LOS ANGELES	(176)	9
SVILIKOS	1961		(157)	1
TADA	1958		(158)	1
TAGUCHI	1970	TOKYO	(159)	2
TARTAGLIA	1966	NEW-YORK	(161)	1
TRAPET-LALLE				
LEMASSON	1961-1966	LYON DIJON	(100) (164)	1
TUCKER	1965		(165)	1
VERGER	1953	BORDEAUX	(166)	1
VON SYDOW	1943		(167)	1
VULLO	1957		(168)	1
WALLMAN	1956	AUSTRALIE	(169)	1
WEILL	1965		(170)	1
ZANINI	1972		(175)	1

C H A P I T R E I V

PRONOSTIC ET EVOLUTION SOUS TRAITEMENT

Le trait particulier de l'évolution de l'anémie de BLACKFAN-DIAMOND est son caractère extrêmement progressif, c'est pourquoi elle est longtemps bien supportée. On aboutit ainsi, le plus souvent, à une anémie intense qui doit être immédiatement corrigée par une transfusion, faute de quoi l'évolution serait fatale.

Dans la conduite ultérieure du traitement de cette anémie chronique hypoplas-tique, on doit constater l'inefficacité des traitements anti-anémiques habi-tuels: les vitamines du groupe B : B¹ - B⁶ - B¹², l'acide folique se sont ré-vélés inefficaces. Les traitements martiaux tentés par les premiers auteurs sont à proscrire rigoureusement en raison du risque d'hémochromatose que com-portent les transfusions répétées qui peuvent être ultérieurement nécessaires. Les extraits hépatiques, les rognons crus (essayés dans deux de nos observa-tions) sont sans effet. STURGEON (176), en 1957, faisait de l'administration de cobalt une thérapeutique de dernier recours, après échec de la corticothé-rapie et de la splénectomie; il n'a obtenu en fait, sur six essais, qu'une rémission temporaire de 5 mois. Les transfusions de sang frais, de plasma de sujet polyglobulique, les exanguino-transfusions, réalisées en particulier par Jean BERNARD (13), 1962, visant à apporter un facteur plasmatique man-quant, ont été des échecs; de même que les préparations contenant des acides aminés.

On conçoit d'ailleurs facilement que ces tentatives, visant pour la plupart à corriger des défauts ou carences dont l'absence est démontrée, soient res-tées sans effet.

Ainsi, les enfants atteints d'anémie de BLAKFAN-DIAMOND étaient tributaires des transfusions répétées, tandis qu'un certain nombre de splénectomies étaient tentées avec des résultats médiocres.

En 1951, GASSER (68) rapporte la première observation de succès d'un trai-tement par l'A.C.T.H. et de la cortisone chez une fillette de 14 mois. Cette efficacité est confirmée par d'autres auteurs n'ayant pas toujours eu con-naissance de cette observation: HILL et HUNTER, en 1951, (86), FISHER et ALLEN en 1953 (60), JEUNE, REVOL et LARBRE, en 1954 (91), qui obtiennent des résultats très nets dans deux cas (l'un d'eux fait partie de nos obser-vations).

Parallèlement, bien des auteurs ont utilisé sans succès des androgènes, plus récemment ont été rapportées quelques observations de succès.

I - LE PRONOSTIC se pose donc de la manière suivante:

1° - Avant l'introduction de l'hormonothérapie, les enfants soumis aux transfusions régulières avaient l'espoir d'une guérison spontanée, c'est-à-dire d'une guérison avec arrêt de toute transfusion, après souvent plusieurs années d'évolution. DIAMOND (43) en avait déjà observé un cas lors de sa première communication en 1938.

Dans de très rares cas, cette guérison était obtenue grâce à la splénectomie.

2° - Actuellement, le pronostic est posé en fonction des résultats de l'hormonothérapie.

- Dans un grand nombre d'observations, la corticothérapie amène une réparation de l'anémie, mais elle devra être poursuivie de façon chronique en traitement d'entretien pour maintenir la rémission.

Un certain nombre de guérisons sont à espérer après arrêt de la corticothérapie, dans un délai extrêmement variable, allant de moins de 1 an à plus de 5 ans.

- Dans plus d'un tiers des cas la corticothérapie n'amène aucune amélioration, ou bien l'amélioration n'est que partielle. Ces enfants restent alors dépendants des transfusions répétées, avec les risques qu'elles comportent. Il semble cependant que, dans un petit nombre d'observations, on puisse espérer un effet bénéfique de l'hormonothérapie androgène. Pour les autres sujets, résistant à la corticothérapie, compte non tenu du recul parfois insuffisant, il apparaît que les chances de guérison spontanée ultérieure soient faibles.

3° - Enfin, on relève un nombre assez important de décès, quel que soit le traitement poursuivi, ceux-ci survenant même parfois après la guérison, du fait de complications persistantes du traitement. Les décès dus à la seule anémie sont rares, et peuvent être évités. Ils sont liés à l'abandon des transfusions. Les parents se rendent vite à l'évidence et admettent le plus souvent la nécessité d'une surveillance étroite de l'enfant; les autres causes de décès sont essentiellement secondaires à la thérapeutique: hémochromatose chez les poly-transfusés, complications infectieuses secondaires à quelques tentatives de splénectomie, et plus généralement favorisée par la corticothérapie.

Au total, nous avons recueilli dans la littérature 223 observations, parfois incomplètes, mais pour lesquelles les grands traits cliniques et l'évolution globale sont indiqués (Cf: Tableau III).

58 enfants n'ont pas reçu de corticoïdes (il s'agit le plus souvent d'observations anciennes):

- 14 sont décédés,
- 22 ont guéri après arrêt des transfusions (dont 2 sont décédés plus tard) (20 en vie au moment de la publication).
- 24 sont encore sous transfusion.

165 enfants ont reçu des corticoïdes; parmi eux on compte:

- 62 échecs (38 %) avec à long terme:
 - . 13 décès
 - . 4 guérisons spontanées
 - . 6 succès de l'androgénothérapie, dont:
 - + 2 guérisons après arrêt du traitement
 - + et 4 rémissions sous traitement.
 - . 39 enfants sont toujours sous transfusions.
- 103 succès (62 %) avec, à long terme:
 - . 8 décès sous traitement corticoïde,
 - . 24 guérisons après arrêt du traitement,
 - . 71 enfants sont toujours sous corticothérapie.

Le pronostic global à partir des 223 observations, se résume donc ainsi:

Décès : 35 = 15,5 %

Guérisons : 50 = 22 %

Chronicité
persistante : 138 = 62,5 %

Mais il ne tient pas compte du mode de traitement.

Le pronostic en fonction du mode de traitement:

	Avant les Corticoïdes	Depuis les corticoïdes
DECES	24 %	12,75 %
GUERISONS	33,5 %	18,25 %
CHRONICITE PERSISTANTE	42,5 %	69 %

Il y a donc moins de décès, mais aussi moins de guérisons depuis l'introduction de la corticothérapie. Ce dernier fait paraît paradoxal.

Il faut cependant tenir compte de deux choses:

- Le taux de 18,25 % seulement de guérisons depuis l'introduction des corticoïdes tient au faible recul avec lequel sont publiées un grand nombre d'observations.
- Le taux de 33,5 % de guérisons dans le groupe des cas traités par transfusions seules est relativement augmenté en raison du faible taux de chronicité persistante (42,5 %). En effet, les enfants maintenus sous transfusion sans avoir jamais fait l'objet de tentatives de corticothérapie sont peu nombreux. Le plus souvent, s'ils ne sont pas décédés ou n'ont pas guéri spontanément, ces sujets ont été ultérieurement soumis à la corticothérapie, passant alors dans la catégorie intitulée : "depuis les corticoïdes".

Evaluons enfin le pronostic à l'intérieur du groupe des enfants soumis à la corticothérapie, tel que l'a fait Jean BERNARD (47) à propos de 50 cas réunissant les plus grosses statistiques de la littérature récente:

Le pronostic global des 165 cas de la littérature {qui comporte bien sûr les statistiques de ALLEN et DIAMOND, (3), de SJOLIN (150) et Jean BERNARD (47)} est plus optimiste que ces derniers groupes de malades pris séparément. Malgré l'aspect très favorable des résultats immédiats dans notre série, les résultats à long terme rejoignent ceux de l'ensemble de la littérature.

	EFFETS IMMEDIATS			EFFETS A LONG TERME		
	Normalisation	Partiel	Echec	Guérison	Normalisation sous corticothérapie (ou androgénothérapie)	Echec
ALLEN et DIAMOND (22 cas)	55 %		45 %	14 %	32 %	54 %
SJOLIN (6cas)	50 %	17 %	33 %		50 %	50 %
J. BERNARD (22 cas)	55 %	18 %	27 %	27 %	27 %	46 %
NOS OBSERVATIONS (10cas)	90 %		10 %	20 %	50 %	30 %
PRONOSTIC DE (165 cas) de la littérature	62 %		38 %	18 %	45,5 %	36,5 %

TABEAU IV : Pronostic de l'anémie de BLAKFAN-DIAMOND sous corticothérapie.

(les guérisons à long terme comportent des cas corticorésistants et des cas corticosensibles; les échecs comportent le nombre de décès, ajoutés au nombre de chronicités persistantes sous transfusions)

Enfin, à l'intérieur du groupe traité par corticothérapie, on peut comparer le pronostic respectif des cas sensibles et des cas résistants.

	CAS CORTICOSENSIBLES	CAS CORTICORESISTANTS
Décès	7,75 %	21 %
Guérison	23,25 %	6,5 %
Chronicité	69 %	63 %
Succès de androgénothérapie		9,5 %

Donc, parmi les cas corticorésistants, le taux de décès est beaucoup plus important, et les chances de guérison spontanée ultérieures sont faibles; peut-être l'androgénothérapie apportera-t-elle une amélioration du pronostic de ce groupe.

II - LES ELEMENTS DU PRONOSTIC

vont être envisagés en fonction des résultats des différents traitements proposés et de leurs inconvénients respectifs.

1° - La corticothérapie

1 - Mode d'action

On connaît expérimentalement (HALVORLEN, 79), et par la clinique (polyglobulie du syndrome de CUSHING), l'effet stimulateur de l'érythropoïèse des corticoïdes; mais le mécanisme intime de cette action reste inconnu.

- L'hypothèse de la suppression d'un conflit immunologique ne semble pas correspondre à la pathogénie de la maladie;
- Celle de la stimulation d'un système enzymatique serait plus satisfaisante; en particulier d'un enzyme du métabolisme du tryptophane: KNOX (93) avait déjà démontré, en 1951, l'action stimulatrice des corticoïdes sur la tryptophane-oxydase; mais, en fait, dans ce domaine, rien ne semble encore prouvé du point de vue pathogénique pour l'anémie de BLAKFAN-DIAMOND. La stimulation par les corticoïdes d'un enzyme de la synthèse de l'hémoglobine, ou de façon plus générale d'un enzyme du métabolisme de l'érythroblaste, est de toute façon probable.

OBSERVATION n°	DUREE de la maladie depuis le premier hémogramme révélant l'anémie	Traitement d'attaque		
		DOSE (en équivalent Prednisone)	DUREE	
Pierre MOR... 2	4 ans 9 mois	2 mg/kg/jour	1 semaine	
Catherine FAR...3	3 mois	2 mg/kg/jour	1 mois	
Alfred KER... 4	10 mois	2 mg/kg/jour	3 semaines	
Joëlle BAR... 5	1° : 3 mois 2° : tout de suite	2 mg/kg/jour 4,5 mg/kg/jour	10 jours	
Saïd ATE... 8	1 mois	2 mg/kg/jour	2 mois	
Patrick PER... 9	2 mois	2 mg/kg/jour	3 semaines	
Lydia ROC... 10	3 mois	3 mg/kg/jour	15 jours	
Anne-Marie ROU.1	1 mois	1 mg/kg/jour	discontinu	
Ghislaine CHA...6	1 mois 1/2	2 mg/kg/jour puis 3,5 mg/kg/jour puis, 1 an plus tard 2 mg/kg/jour	3 mois 1/2 15 jours 2 mois	
Robert DUF... 7	1 mois	2 mg/kg/jour puis 3 mg/kg/jour	1 mois 1 mois	

TABLEAU V - MODELITES ET RESULTATS

RESULTATS (Réticulocytose)	TRAITEMENT D'ENTRETIEN		RESULTATS A LONG TERME
	DOSE (en équivalent Prednisone)	DUREE	
+	0,2 mg/kg/jour	8 ans	En rémission sous corticoïdes
+ (43°/∞ au 10° jour)	5 mg 1 j./2 puis 5 mg 1 j./3	6 ans	Guérison suivie après 2 ans 1/2
+ (20°/∞ au 7° jour)	0,5 mg/kg/jour	7 ans	En rémission sous corticoïdes
+	0,75 mg/kg/jour	2 mois	Rémission totale pendant 4 ans 1/2 après arrêt du traitement.
+ (9°/∞ au 9° jour)		2 ans 1/2	En rémission sous corticothérapie.
+ (10 °/∞ au 21° jour)	0,75 mg/kg/jour	2 ans	Guérison suivie depuis 1 an 9 mois
+ (24°/∞ au 10° jour)	0,30 mg/kg/jour	21 mois	En rémission sous corticoïdes
+ (10°/∞ au 7° jour)	0,02 mg/kg/jour	13 mois 1/2	En rémission sous corticoïde
+	discontinu puis 10 mg/jour	7 ans	Echec secondaire du traitement après 7 ans d'action favorable. Décès 7 ans plus tard sous transfusions.
- - -			Toujours sous transfusions
+ (17 °/∞ au 7° jour) -	1 mg/kg/jour	2 mois	Toujours sous transfusions.

2. Les modalités du traitement d'attaque et les facteurs de succès

- a) La nature du dérivé cortisonique ne joue aucun rôle important. De nombreux dérivés ont été utilisés avec succès: l'A.C.T.H. et la cortisone, puis la Triamcinolone et la Prednisone par ALLEN et DIAMOND (3) et de nombreux autres corticoïdes de synthèse.
- b) Il ne semble pas actuellement que les caractères étiologiques et cliniques de l'affection aient une influence sur les possibilités de succès de la corticothérapie:
- . Il y a autant de succès (37 filles pour 42 garçons) et d'échecs (19 filles pour 20 garçons) chez les filles que chez les garçons.
 - . L'incidence familiale était apparue comme un caractère péjoratif pour ALLEN et DIAMOND (3) puisque leurs cinq cas familiaux étaient tous résistants aux corticoïdes. Depuis, Jean BERNARD (13) a rapporté des succès chez un frère et sa soeur; la plupart des cas familiaux récemment signalés sont sensibles à la corticothérapie. Au total, l'incidence familiale est retrouvée dix-neuf fois pour les succès, et six fois pour les échecs.
 - . L'association de malformations congénitales est notée pour les échecs par SJOLIN (130) et par C. DRESCH et Jean BERNARD (47) en 1971; cependant, sur l'ensemble de la littérature, nous avons relevé 14 cas de corticosensibilité, accompagnés de malformations, pour 9 cas seulement de corticorésistance.
- Un seul de nos enfants était porteur de malformation congénitale, et il s'est révélé sensible aux corticoïdes. Il ne semble donc pas actuellement, au vu de l'ensemble des données de la littérature, que la présence de malformations congénitales ait une valeur péjorative.
- . La nature du trouble de l'érythropoïèse, le degré d'hypoplasie ne semblent pas jouer un rôle dans la sensibilité aux corticoïdes.
 - . Enfin, ALLEN et DIAMOND (3) insistaient sur l'importance de l'ancienneté de la maladie lors de la mise en route du traitement corticoïde: tous ses malades traités avant trois mois d'évolution avaient répondu favorablement, le pourcentage de succès s'affaiblissait de 3 mois à 1 an, puis de 1 à 3 ans pour devenir nul chez les malades évoluant depuis plus de 3 ans. Cependant, d'autres observations de la littérature sont en contradiction: celle de CALVERT (26) rapportée dès 1956, a réagi favorablement aux corticoïdes après 8 ans d'évolution; un malade de Jean BERNARD (13) après 4 ans d'évolution, celui de HILDNER (85) après 15 ans. L'un de nos malades a eu une rémission grâce aux corticoïdes après 4 ans d'évolution; il ne s'agit pas d'une forme bénigne puisque 8 ans plus tard il reste cortico-dépendant.

Sur l'ensemble de la littérature où nous ne connaissons la durée d'évolution avant la mise en route du traitement que dans trois quarts des cas environ, on relève:

entre 1 à 2 ans d'ancienneté:	6 échecs	- 10 succès
entre 2 à 5 ans d'ancienneté:	10 échecs	- 7 succès
à plus de 5 ans d'ancienneté:	2 échecs	- 4 succès.

Il s'agit d'un petit nombre d'observations qui n'a pas tendance à augmenter, puisqu'actuellement le traitement précoce est de règle - on ne peut en tirer argument que pour dire qu'après un an d'évolution les chances d'échec ou de succès sont à peu près égales.

c) La dose de corticoïde utilisée pour le traitement d'attaque joue un rôle important, nous l'exprimerons en équivalent Prednisone.

La dose nécessaire est rarement faible (5 mg par jour pour un malade de ALLEN et DIAMOND (3), âgé de 5 mois; le plus souvent elle est au moins égale à 2 mg par kilo de poids et par jour. Sur les 12 cas de Jean BERNARD, 1971 (47), sensibles à la corticothérapie, un seul a répondu à la dose de 1,5 mg/kg/jour, 7 sur 12 n'ont répondu qu'à des doses allant de 2,5 à 5 mg/kg/jour. La posologie unique de 30 mg par jour adoptée par ALLEN et DIAMOND (3), quel que soit l'âge, peut représenter près de 10 mg/kg/jour dans une forme de découverte néo-natale. Sur l'ensemble de la littérature: 39 malades corticosensibles ont répondu à des doses supérieures à 2 mg/kg/jour et 21 seulement à des doses égales ou inférieures (la dose n'étant pas précisée dans les autres observations).

Il existe une loi du tout ou rien, une dose seuil au-dessous de laquelle aucun effet n'est obtenu, et au-dessus de laquelle la réponse n'est pas améliorée. Ceci a été bien montré par SJÖLIN (150) qui augmente la dose par paliers pour rechercher la dose optimale du traitement d'attaque: il n'obtient pas de réticulocytose avec 5 mg/jour, ni avec 10 mg/jour de Prednisone. A 20 mg/jour, la réticulose à 15 % survient au 9ème jour, avec 40 mg/jour, le résultat est exactement identique.

d) La réponse réticulocytaire est en effet la première manifestation de la rémission; elle survient habituellement entre le 7ème et le 11ème jour, en moyenne au 8ème jour pour ALLEN et DIAMOND (3), parfois dès le 2ème jour dans une observation de Jean BERNARD (13), dans certains cas plus tard: au 21ème jour dans une de nos observations (Obs/ n° 8).

Habituellement, la réticulocytose est suivie de la normalisation de la lignée érythroblastique médullaire, avec souvent même une poussée d'érythroblastose. C'est le cas de tous les malades observés par ALLEN et DIAMOND (3) et par Jean BERNARD (13). Certains auteurs constatent la persistance de l'érythroblastopénie (HUGUES, 87) : 1 cas sur 7, DOMMERGUES, 45) ; dans plusieurs de nos cas persiste une discrète érythroblastopénie. CALVERT (26) est le premier à signaler, en 1956, une macrocytose avec mégalo-blastose médullaire sous l'effet de la corticothérapie. Ceci est également signalé par SVILIKOS (157), par HUGHES (87) et par MALHERBE (108). Ces troubles peuvent être expliqués par une carence relative en acide folique et Vitamine B 12 en phase de régénération médullaire intense. Dans la plupart des cas, ils ont été sensibles à l'apport d'acide folique et de vitamine B 12; dans les autres

cas, ils ont spontanément régressé au bout de quelques mois.

La remontée du taux de globules rouges et de l'hémoglobine est parallèle à la réticulocytose et à l'érythroblastose médullaire. Elle se manifeste avec un léger retard par rapport à ces deux éléments, au bout de 4 à 6 semaines.

e) La durée du traitement d'attaque est d'au moins 7 jours, 15 jours à un mois habituellement. Il est maintenu jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine atteigne le chiffre de 10 g pour la plupart des auteurs, 12 g % ml pour ALLEN et DIAMOND (3). L'un de leurs essais avait duré 1 an !

Pour admettre l'échec du traitement d'attaque, celui-ci aura donc dû être réalisé avec une dose suffisante, égale ou supérieure à 2 mg/kg/jour de Prednisone, maintenue pendant au moins un mois.

f) Les résultats immédiats seront donc:

. Les échecs (38 %)

- Totaux: il faudra alors répéter les tentatives; plusieurs auteurs ont obtenu des succès lors d'une deuxième ou d'une troisième tentative éloignée de la première: L'HIRONDEL (103) a eu un succès lors d'une troisième tentative à 3 mg/kg/jour à l'âge de 3 ans 1/2, alors qu'en début de la maladie, et à 3 ans, il avait eu des échecs avec la même dose maintenue moins longtemps. A la troisième tentative également KUNZER (94) a un succès chez un malade après 15 mois d'évolution, à la dose de 5 mg/kg/jour.

- Partiels: dans certains cas on obtient des résultats intermédiaires, la corticothérapie permettant simplement d'espacer les transfusions (Jean BERNARD, 47, SJÖLIN, 150); nous les considérons avec les échecs, car ils rejoignent ceux-ci dans leur pronostic lointain.

. Les succès représentent 62 % des cas: il est alors nécessaire d'adapter le traitement, en fonction de sa tolérance, sur les données hématologiques.

3. Les modalités du traitement d'entretien.

La dose d'attaque sera diminuée progressivement par paliers, à la recherche de la dose d'entretien minima nécessaire pour maintenir le taux d'hémoglobine à des chiffres normaux, entre 10 et 12 g % ml. Cette dose est habituellement peu importante, de l'ordre de 0,1 mg/kg/jour de Prednisone; elle diminue relativement par rapport au poids corporel au cours de l'évolution; elle est parfois très faible: 0,02 mg/kg/jour dans l'un de nos cas; nous notons qu'elle nous a paru assez variable dans 4 observations sur 7. La recherche de la dose minimum d'entretien peut entraîner des rechutes, nécessitant parfois la reprise d'une dose d'attaque pendant une courte durée.

Afin de pallier aux inconvénients d'un traitement corticoïde au long cours

chez l'enfant, il est préférable d'adopter un traitement séquentiel: ceci avait déjà été proposé par PEARSON et CONE (127) en 1957.

La plupart des auteurs réalisent des traitements alternés, un jour sur deux ou trois, ou bien administrent le traitement deux à trois jours consécutifs dans la semaine (ALLEN ET DIAMOND, 3). SJOLIN (150) a tenté avec succès de prescrire le traitement seulement une semaine sur trois avec un résultat hématologique satisfaisant et un effet très intéressant sur la courbe de croissance: une malade traitée quotidiennement pendant deux ans, dont la croissance staturale était pratiquement stoppée, a rattrapé son retard en trois ans, puis elle a continué à grandir normalement. Ses deux autres malades traitées d'emblée une semaine sur trois n'ont présenté aucun trouble de croissance.

Le traitement d'entretien devra être interrompu ou tout au moins diminué de façon significative au moins une fois par an pour surveiller l'apparition d'une guérison possible.

4 - Les résultats à long terme

a) L'épuisement secondaire des effets du traitement est une éventualité très rare: MALINVAUD (109) rapportait, en 1962, le cas d'une fillette ayant répondu tout à fait favorablement au traitement corticoïde; celui-ci avait été interrompu en raison d'une infection; sa reprise à des doses importantes quelque temps plus tard est restée sans effet.

L'une de nos observations (cas n° 1) présente à cet égard une évolution tout à fait inhabituelle: après six ans de corticothérapie, on assiste à un épuisement de son effet, et l'enfant devra à nouveau être transfusé après d'autres tentatives de corticothérapie infructueuses.

Dans un autre de nos cas, après une réponse favorable malgré une dose d'entretien suffisante, on avait assisté à une rechute. Celle-ci n'a pas répondu à 2 mg/kg/jour, puis 3 mg/kg/jour de Prednisone. Dans la suite de son évolution d'autres tentatives, à dose peut-être insuffisante, n'ont pas été plus fructueuses.

b) La rémission complète ou guérison est possible (23,25 % des cas): après un temps variable, l'enfant maintient un taux de globules rouges normal sans traitement. Des rémissions passagères de quelques mois sont possibles, c'est pourquoi nous n'avons retenu, comme rémission complète ou guérison, que les cas dont la durée d'observation après arrêt du traitement était de plus d'un an.

Nous avons relevé 24 cas dans la littérature:

- 4 sont survenus après moins de un an de traitement. Ces observations posent en fait un problème de diagnostic différentiel avec les érythroblastopénies aiguës: la malade de WALLMAN (159), dont le diagnostic est de plus discutable en raison de l'âge de début tardif (6 ans), mais qui est retenu par DIAMOND lui-même, a guéri après 5 mois de traitement. Une des malades de ALLEN et DIAMOND (3) n'a été

traitée que 11 mois.

- 5 sont survenues après 1 à 2 ans de traitement,
- 5 après 2 à 5 ans,
- et 10 après plus de 5 ans de traitement.

Ce dernier chiffre permet de penser que le taux de guérison de 23,25 % pour les cas corticosensibles pourrait être amélioré avec un recul suffisant.

Il faut signaler, en outre, que lorsque cette rémission est obtenue chez un enfant ayant eu plusieurs années de transfusions avant la corticothérapie, une hémochromatose peut continuer à évoluer pour son propre compte: c'est le cas d'une malade, rapporté par BENETEGEAT (10); elle avait été transfusée pendant 4 ans 1/2 avant d'être mise aux corticoïdes; à 14 ans, elle est en rémission complète après arrêt du traitement, mais il existe une absence de maturation sexuelle probablement en rapport avec une hémochromatose.

Nous avons observé deux rémissions complètes après 6 ans (Obs. n°3) et 2 ans (Obs. n° 8) de traitement, suivies respectivement depuis 2 ans 1/2 et 1 an 9 mois.

c) Les décès ne représentent que 7,25 % des cas (8 au total), tous liés à la corticothérapie, sauf un pour lequel il s'agit d'une maladie concomitante: encéphalopathie chez une malade de ALLEN et DIAMOND (3).

d) La nécessité de poursuivre le traitement en raison d'une évolution chronique persistante est l'éventualité la plus fréquente (69 %).

Etant donné que 15 guérisons sur 24 observées dans le groupe cortico-sensible sont survenues après plus de deux ans de corticothérapie, et que le recul dans les cas de cortico-dépendance persistante est inférieur à deux ans dans la moitié des observations, leurs chances de guérison ultérieures restent importantes.

5. Les inconvénients et complications liés au traitement ne sont pas négligeables en matière de corticothérapie au long cours chez l'enfant.

a) Le syndrome cushingoïde observé lors du traitement d'attaque s'estompe rapidement en raison des faibles doses d'entretien. L'observation de BONDUEL (17) est la seule où il atteignit une importance telle qu'il obligea à interrompre le traitement. Dans deux de nos cas où la dose d'entretien est importante (obs. 4: 0,5 mg/kg/jour; obs. 5 : 0,75 mg/kg/jour), le syndrome cushingoïde reste marqué après plusieurs années d'évolution.

b) Le retard de croissance est l'inconvénient majeur de ce traitement au long cours. Il s'accompagne d'un retard de l'âge osseux, et il est constant dans les observations où la corticothérapie est maintenue à

dose journalière pendant plus d'un an. Il est lié à l'effet antagoniste, au niveau des effecteurs périphériques, avec l'hormone de croissance (MORRIS, 116).

. La corticothérapie séquentielle permet habituellement de pallier cet inconvénient: les malades de ALLEN et DIAMOND, ceux de SJÖLIN (150), ont de cette manière des croissances tout à fait normales.

Dans notre observation n° 3: la taille, normale au début, s'infléchit jusqu'à - 2 DS au cours de la première année d'évolution, alors que le traitement est journalier. Pendant les deux années qui suivent, la posologie est espacée tous les deux jours, l'enfant évolue parallèlement à - 2 DS; puis après passage à une posologie 1 jour sur 3, l'enfant rejoint à nouveau à peu près la taille moyenne pour l'âge.

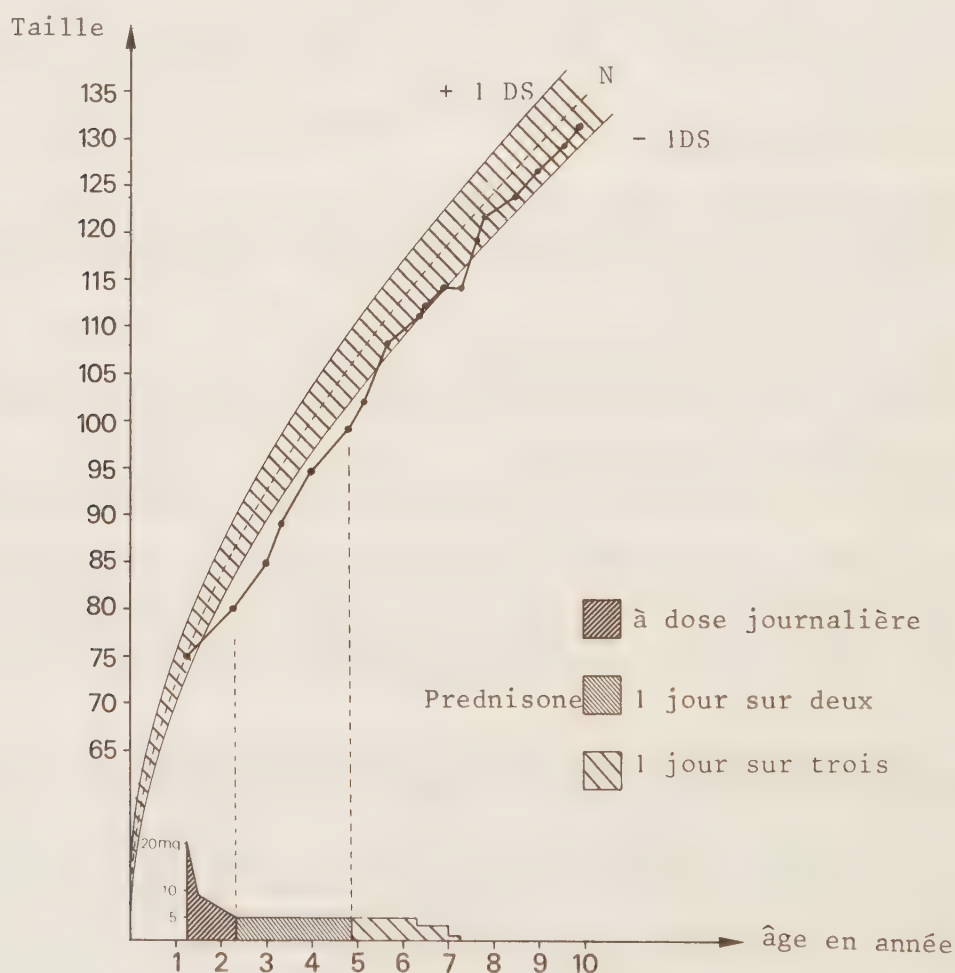
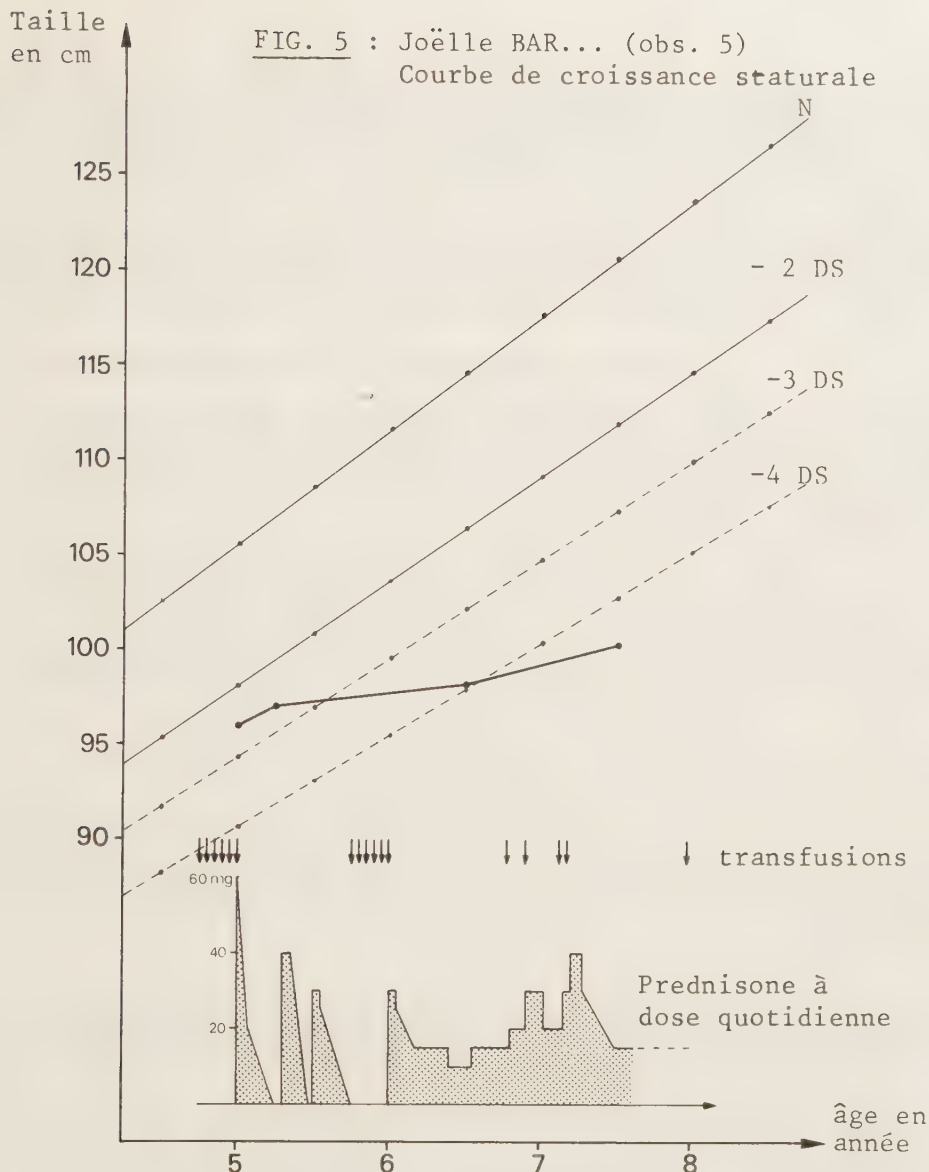


FIG. 4 : Catherine FAR... (Obs. 3) : Courbe de croissance staturale.

Par contre, dans l'observation 5: les doses d'entretien sont élevées, les essais de passage à une posologie séquentielle ont entraîné des rechutes: l'hypotrophie staturo-pondérale à - 2,5 DS au départ, s'est accentuée jusqu'à - 4 DS.



- . Certains auteurs ont associé l'androgénothérapie, afin de favoriser la maturation osseuse et le rattrapage statural: RAVAILLE (133) a associé le Métylandrostenediol avec effet favorable sur la croissance. COUTEL (34) avec Glosso-stéandryl 30 mg/semaine assure à son malade un rattrapage de taille spectaculaire (mais il associe à ce traitement le passage à une corticothérapie séquentielle, il est donc difficile de faire la part des choses).

Il faut noter, cependant, que le retard de croissance peut être en partie lié à la persistance permanente ou passagère d'une discrète anémie et que de plus, dans certains cas, le retard est présent avant tout traitement.

- . On évite l'apparition d'une ostéoporose plus ou moins marquée par l'administration régulière de calcium et de Vitamine D.

c) Les autres complications sont rares, mais elles sont responsables de presque tous les décès observés au cours de l'anémie de BLACKFAN-DIAMOND en rémission sous corticoïdes:

- . En particulier les infections graves ont entraîné 6 décès: le plus souvent il s'agit de pneumopathies aiguës dans les premiers mois de la vie lors du traitement d'attaque ou à peu de distance de celui-ci (Observations de ALLEN et DIAMOND (3), de Jean BERNARD (47)).
- . Les accidents neurologiques ne sont pratiquement pas mentionnés dans la littérature: ALLEN et DIAMOND (3) ne signalent des convulsions que chez un de leurs patients, qui présentait par ailleurs une encéphalopathie.

Cependant, dans notre série on relève:

- plusieurs accidents convulsifs, liés à une comitialité temporaire, mais favorisés par les corticoïdes, et une importante altération du psychisme, dans notre observation n° 1, qui avaient amené à interrompre le traitement;
- des manifestations neurologiques mal étiquetées dans l'observation n° 5: convulsions et coma, dans un contexte fébrile, pour lesquels on n'avait pu affirmer une étiologie microbienne ou virale, qui n'ont laissé que des séquelles électro encéphalographiques;
- une crise convulsive chez un enfant cortico-résistant, lors d'une nouvelle tentative corticoïde à dose moyenne (observation n° 7);
- deux de nos enfants avaient des troubles caractériels (observations 4 et 7) avec, pour le second, un retard intellectuel dont l'étiologie est, il est vrai, complexe (mauvaises conditions familiales).
- . Les accidents hémorragiques et vasculaires sont exceptionnels: ALLEN et DIAMOND (3) rapportent un cas d'hémorragie digestive ayant bien réagi au traitement médical et n'ayant pas empêché de poursuivre le traitement corticoïde.

Le malade observé dans la thèse de M. LEMASSON est décédé à 16 mois dans un tableau d'accident vasculaire cérébral, sans que l'existence d'une hypertension artérielle soit mentionnée.

La tension artérielle suivie régulièrement n'a jamais été trouvée élevée chez nos malades.

- . L'inertie surrénale est certainement importante chez tous les malades: les vérifications anatomiques pratiquées montrent, dans la plupart des cas, une atrophie des surrénales: c'est le cas de l'observation n° 2 de la thèse de G. DEVILLER (42); le décès de l'enfant est attribué à une fausse route alimentaire dans les suites d'une adénoïdectomie. Ce nourrisson avait reçu 30 mg/jour de Prednisone dès les premières semaines de la vie, et ceci pendant 2 mois 1/2 la posologie ayant été diminuée peu avant l'accident; il existait une atrophie des surrénales à l'examen anatomique.

Les précautions habituelles de renforcement de la posologie et de

passage à un traitement intra-veineux ou intra-musculaire ne devront pas manquer d'être prises lors de toute intervention.

En somme, les inconvénients de la corticothérapie au long cours ne sont pas négligeables; cependant, ils peuvent être évités dans une large mesure, et surtout ils sont nettement moins importants que ceux que comportent les transfusions répétées.

6. Plusieurs schémas de traitement sont proposés:

- . ALLEN et DIAMOND, 1962 (3), proposent de mettre le traitement en route le plus rapidement possible, dès que le diagnostic est posé; ils adoptent une posologie unique de 30 mg/jour, quel que soit l'âge, pensant qu'aucun nourrisson sensible ne peut manquer de répondre à cette dose. Cette posologie est maintenue jusqu'à ce que l'hémoglobine atteigne 12 g % ml. Elle sera alors diminuée rapidement selon la tolérance, puis la dose d'entretien sera répartie selon un schéma séquentiel de quatre à deux jours consécutifs par semaine, en visant à maintenir le taux d'hémoglobine à 12 g % ml. (Le schéma de traitement adopté chez le frère d'une des malades de G. DEVILLER, 1971 (42), suivi par DIAMOND, montre que ceci reste sa conception actuelle).
- . SJÖLIN, 1970 (150), met en route le traitement dès que le diagnostic est fait. Par essais successifs, il recherche la dose seuil efficace, puis la dose optimale qui est habituellement identique. Le traitement ultérieur séquentiel est réalisé avec une dose journalière importante (à peu près égale à la dose d'attaque), administrée une semaine sur trois.
- . C. DRESCH et Jean BERNARD, 1971 (47) proposent le schéma thérapeutique suivant: attendre au moins deux mois après le diagnostic, et en tout cas que l'enfant ait 6 à 8 mois, avant d'entreprendre une corticothérapie. Celle-ci sera commencée avec 2 mg/kg/jour de Prednisone. Si l'étude répétée des réticulocytes et de l'hémoglobine ne montre aucun effet au bout de quinze jours, un essai de deux semaines à 4 mg/kg peut être tenté, mais il y a peu de chance pour que ce dosage soit plus efficace que le précédent, et en cas d'échec il semble préférable d'interrompre toute corticothérapie. En cas d'action favorable, les corticoïdes sont diminués rapidement par paliers de 7 jours pour arriver à la dose minima nécessaire pour maintenir le taux d'hémoglobine au-dessus de 10 g. Le traitement d'entretien est adapté à cette dose, soit de façon continue si la dose d'entretien est minime, soit de façon discontinue si la dose d'entretien risque d'entraîner un retard de croissance. De toute façon, l'arrêt du traitement doit être tenté au moins une fois par an pour vérifier si la guérison n'est pas obtenue.

Ceci correspond à peu près à l'attitude que nous adoptons. Toutefois, bien que nous soyons d'accord pour attendre au moins deux mois avant la mise en route du traitement (pour ne pas masquer une érythroblastopénie aiguë d'évolution spontanément résolutive), nous pensons que dans les cas de diagnostic précoce, celui-ci peut être entrepris avant

l'âge de six mois. D'autre part, l'arrêt complet du traitement entraîne souvent la nécessité de reprendre celui-ci à la dose d'attaque de façon passagère; nous pensons donc préférable de rechercher la dose d'entretien infra-optimale plutôt que de suspendre totalement celle-ci.

2° - L'androgénothérapie

Son effet stimulateur sur l'érythropoïèse semble expérimentalement supérieur à celui des corticoïdes (HALVORSEN, 79). Elle a été tentée à plusieurs reprises dans l'anémie de BLACKFAN- DIAMOND, d'autant que des succès ont été enregistrés, non seulement dans les aplasies médullaires idiopathiques, probablement acquises, mais aussi dans les pancytopénies constitutionnelles de type FANCONI.

- . Ils ont été utilisés sans succès dans les premières observations: CATHIE (30) en 1950, notait l'inefficacité de la testostérone, trois échecs ont été également enregistrés avec ce produit chez les malades de DIAMOND (44); (il n'est pas précisé s'il s'agit de sujets résistants aux corticoïdes);
- . Plusieurs auteurs les ont utilisés en association dans des cas cortico-sensibles: STARLING (154) dans 2 cas; COUTEL (34) dans un cas où ils amènent une normalisation de la courbe de croissance; RAVAILLE (133) a associé dès le début du Méthylandrosténédol à la corticothérapie en raison de malformations associées, l'effet avait été positif, sans que l'on puisse faire la part des deux hormones; TARTAGLIA (161) obtient un effet positif par l'association de Prednisone 40 à 60 mg/jour et de Fluoxymestérone, 25 mg/jour chez un garçon de 15 ans transfusé jusque là.
- . D'autres auteurs ont tenté l'association d'androgènes dans des cas corticorésistants sans résultat, ou avec des résultats partiels: échec complet pour KUNZER (94) et HILDNER (85) dans des cas qui se révéleront ultérieurement sensibles à de nouvelles tentatives corticoïdes. SJÖLIN (150) a observé également un échec avec Méthandrosténolone, un autre de nos malades, qui avait une malformation d'un pouce et chez lequel l'effet de la corticothérapie était partiel, avait une réponse irrégulière au Méthandrosténolone.
- . BOXER (21), enfin, a enregistré un échec avec 25 mg/jour de Méthyltestostérone après échec des corticoïdes, chez un enfant qui a présenté ultérieurement une rémission spontanée.
- . Nous avons utilisé l'androgénothérapie chez quatre de nos malades: Noréthandrolone 15 mg /jour dans l'observation n° 6, cortico-résistante d'emblée, pendant 3 mois 1/2, le traitement a dû être interrompu en raison de l'apparition de signes de virilisation. Dans l'observation n° 7, cortico-résistante, secondairement, 5 mg/jour de Noréthandrolone pendant un mois n'ont eu aucun effet. De même, dans l'observation n° 1, lors de la rechute avec cortico-résistance secondaire, le Norandrosthé-nolone a été sans effet, ainsi que dans l'observation n° 2 où il a été

utilisé en début d'évolution avant tout autre traitement (20 mg/semaine). Enfin, dans l'observation n° 5, lors de la rechute à l'âge de 5 ans, l'association de 25 mg/jour d'Oxymétholone avec les corticoïdes a été infructueuse, et ce n'est que l'augmentation de la posologie des corticoïdes qui a amené la rémission.

Tous ces résultats sont donc décevants.

. Cependant:

= HARVEY, en 1966 (83), rapporte un cas où la corticothérapie seule était sans effet, alors qu'il obtenait une rémission en l'associant à 10 mg/jour de Méthyltestostérone. (Ce résultat peut être discuté, d'une part parce que l'enfant lors de la publication n'est observé que depuis 1 mois 1/2 depuis la rémission, d'autre part il semble qu'on ait déjà assisté à une amorce de rémission spontanée avant la mise en route de l'androgénothérapie) (amélioration du myélogramme).

= Plus intéressantes sont les observations rapportées par SANCHEZ-MEDAL en 1971 (142) chez des malades cortico-résistants:

ENG (56) a enregistré une rémission complète chez un nourrisson après plusieurs mois d'association journalière de 30 mg de Méthyltestostérone et de 15mg de Prednisone. BOSCH (19) sur trois cas, a obtenu deux rémissions observées pendant 2 ans et 2 ans 1/2 avec 0,5 mg/kg/jour de Stanozolol; SANCHEZ-MEDAL lui-même a enregistré deux succès avec l'Oxymétholone: une fois l'enfant est en rémission complète après arrêt de tout traitement; l'autre enfant est depuis dix ans en rémission avec un traitement d'entretien de 0,5 mg/kg/jour. L'auteur ne précise pas le sexe des enfants traités, il ne signale pas d'effets secondaires gênants de type virilisation ou maturation osseuse accélérée, pouvant faire interrompre le traitement.

Ces six observations ouvrent donc le champ à une possibilité thérapeutique dans l'anémie de BLACKFAN-DIAMOND, dont les modalités d'utilisation et les chances de succès restent à définir sur un plus grand nombre de cas; il semble toutefois que l'efficacité de l'androgénothérapie reste ici bien inférieure à celle qu'on observe dans d'autres cytopénies, en particulier dans l'anémie de FANCONI.

3° - La splénectomie était proposée au début, lorsqu'on ne disposait pas des corticoïdes, aux enfants atteints d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND, dans l'espoir de supprimer un facteur splénique inhibiteur de l'érythropoïèse.

. Aucun succès franc ne peut être affirmé après splénectomie: le malade de VON SYDOW (167) a rechuté 18 mois après que la splénectomie ait obtenu une rémission.

Les guérisons pour deux des six splénectomisés de DIAMOND (44) n'ont été obtenues qu'après un intervalle de 4 et 14 mois; il s'agit donc probablement de guérisons spontanées. Les quatre autres enfants sont

toujours sous transfusion de nombreuses années plus tard. La splénectomie a entraîné la guérison d'un des malades de LOEB (104), cependant, en raison d'un début tardif à 17 ans, ce malade semble sortir du cadre de l'anémie de BLACKFAN-DIAMOND. GARWICZ (65) rapporte que la mère de ses deux malades avait guéri après splénectomie à l'âge de 1 an 1/2, mais le cas est peu détaillé.

- . Les autres auteurs n'enregistrent que des échecs (LELONG, 99, STURGEON (176), TUCKER (165), JAMRA (90), BONDUEL (17), SEEMANN (146), HILDNER (85); il en est de même pour notre observation n° 1, où le taux des globules rouges n'a pas été amélioré par l'intervention.
- . Les indications actuelles de la splénectomie sont donc limitées aux hypersplénismes importants, secondaires à l'hémochromatose; en effet, le risque d'infections de caractère particulièrement grave et foudroyant est important après splénectomie chez le nourrisson et le petit enfant (BOUQUIER et ALAGILLE, 20). Sur les huit patients de DIAMOND (44) splénectomisés, trois sont morts d'infection, l'un d'eux deux heures seulement après le premier clocher fébrile (deux d'entre eux étaient alors en rémission).

4° - Les transfusions restent donc une nécessité dans les cas résistants complets ou partiels aux thérapeutiques hormonales (corticothérapie et androgénotherapie) représentant donc 34 % des cas.

Elles ont été pendant de nombreuses années la seule thérapeutique valable à opposer à la maladie.

1. Les modalités

Les transfusions visent à maintenir le taux de globules rouges de préférence nettement au-dessus de 2.500.000/mm³, et le taux d'hémoglobine au-dessus de 8 g % ml. Ces chiffres minimaux permettent en principe à l'enfant de mener une vie normale et d'avoir un développement satisfaisant. Les transfusions sont habituellement réalisées avec des globules rouges déplasmatisés.

Les besoins transfusionnels des enfants atteints d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND sont habituellement réguliers, l'intervalle entre ces transfusions étant de quatre à huit semaines. Cependant, s'il est rare que le rythme transfusionnel soit plus rapproché, certains enfants porteurs de formes atténuées de la maladie n'ont besoin que de quelques transfusions très espacées.

Dans d'autres cas où l'hormonothérapie a une efficacité partielle, le rythme des transfusions est extrêmement variable.

Il est à noter que:

- certains auteurs ont obtenu, après transfusion, des crises réticulo-cytaires avec érythroblastose sans lendemain (TADA, 158, FONTAN, 61). Ce fait reste difficile à expliquer.

- On souligne habituellement la résistance aux infections de ces enfants atteints d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND et dépendants des transfusions, supérieure à celle de la moyenne des enfants normaux.

2. La tolérance des patients à ces transfusions abondantes et répétées est remarquable: parmi les 18 malades de DIAMOND (44), dont certains ont reçu 300 à 400 transfusions, aucun n'a développé d'iso-anticorps irréguliers; ceci est d'autant plus remarquable que certains de ces malades ont été transfusés avant la découverte du facteur Rhésus.

DIAMOND suggère la possibilité d'une carence en anticorps, ou plutôt d'une tolérance acquise par des enfants transfusés dès les premiers mois de la vie pour expliquer ce phénomène. Jean BERNARD (13) trouve dans un cas des agglutinines anti-D. Dans notre série, cinq enfants ont reçu des transfusions répétées à un moment au moins de leur évolution, aucun n'a développé d'iso-anticorps. Les accidents d'hémolyse au cours de transfusions sont donc exceptionnels; cependant, dans notre cas n° 6, nous avons observé une poussée ictérique le lendemain d'une transfusion, alors que les examens montraient l'absence d'iso-anticorps irréguliers; cet incident doit probablement être plutôt rapporté au déficit partiel en G 6 PD associé dans ce cas, qui ne s'est jamais manifesté par ailleurs au cours de toute l'évolution.

A l'opposé, il faut noter la fréquence de l'apparition, au bout de quelques années d'évolution, de leuco ou thrombo-agglutinines responsables de réactions fébriles transfusionnelles répétées pénibles pour l'enfant. DIAMOND (44) notait ces réactions chez dix sept malades sur 18. Nous avons décelé la présence de thrombo-agglutinines chez les trois enfants ayant eu des transfusions répétées et chez lesquels cette recherche a été faite régulièrement ou à la suite d'accidents fébriles. Cet inconvénient peut être évité en réalisant les transfusions avec des globules rouges déleucocytés, déplaquettés.

Les problèmes techniques de voie d'abord que posent ces transfusions répétées sont parfois importants, ils n'ont jamais été la cause d'abandon des transfusions.

3. Les complications de la maladie évoluant sous transfusion sont en partie liées à l'anémie elle-même, mais pour une part importante elles sont dues aux inconvénients des transfusions répétées; nous les étudions donc ensemble.

a) L'hypersplénisme se manifeste par l'apparition d'une leuco-thrombopénie et par le raccourcissement de l'intervalle entre les transfusions. Ceci peut être objectivé par l'épreuve au chrome radio-actif, montrant une diminution de la durée de vie des hématies transfusées, avec séquestration splénique.

Les quatre malades de DIAMOND (44) transfusés depuis plus de six ans avaient un hypersplénisme; pour deux d'entre eux, l'intervalle entre les transfusions est passé de 6 à 3 semaines, mais il n'y avait ni

manifestation infectieuse, ni hémorragie; lorsque la thrombopénie entraîne ces manifestations cliniques, elle justifie la splénectomie. Cette intervention a ramené le taux de globules blancs et de plaquettes à la normale dans les deux cas de DIAMOND où elle a été réalisée.

Dans nos observations 6 et 7, les enfants transfusés depuis six ans et cinq ans n'ont ni leuco-thrombopénie, ni de raccourcissement de l'intervalle entre les transfusions; dans l'observation n° 6, la diminution du temps de demi-disparition des globules rouges marqués, lors de l'épreuve au chrome radio-actif (12 jours, normale = 30 jours) constatée après un an seulement de transfusions, peut être mise également sur le compte du déficit partiel en G 6 PD associé; cependant, les comptages externes montraient une séquestration splénique discrète.

b) L'hémosidérose, avec hémochromatose constitue le danger essentiel des transfusions répétées.

REVOL et BOTHIER ont insisté à plusieurs reprises (135) (137) sur la lenteur de développement de l'hémochromatose dans l'anémie de BLACKFAN-DIAMOND par rapport à d'autres anémies chroniques de l'enfant, thalassémie en particulier. Ceci est étayé par l'épreuve cinétique au fer radio-actif 59, montrant que dans les anémies hypoplastiques, les mouvements du fer plasmatique sont très lents; ainsi, malgré la mauvaise utilisation du fer, les mouvements vers les réserves sont peu augmentés par rapport au sujet normal (NAJEAN, 118).

. Les stigmates biologiques d'hémosidérose sont les premiers à apparaître. Ils sont, eux, précoces, survenant après quelques transfusions: l'élévation de la sidérémie, normale ou déjà un peu élevée au départ chez ces malades, s'accompagne d'une augmentation du coefficient de saturation de la sidérophiline plasmatique.

Le test à la Dféroxamine B (Desferal) peut révéler ou confirmer la surcharge ferrique. Il est habituellement réalisé sur trois jours, avec injection I.M. quotidienne de 500 mg; il révèle un excès de fer dans l'organisme lorsque la sidérémie de base est multipliée par un coefficient supérieur à 10 après injection du chélateur (normalement ce coefficient n'est que de 3 ou 4).

Ce test, réalisé après 2 ans, 7 mois et 3 ans de transfusions, dans nos observations 2, 6 et 7, est franchement positif.

Dans l'observation n° 1, les transfusions n'ont débuté qu'à l'âge de 9 ans, une cortico-résistance secondaire étant apparue à la suite d'une interruption de traitement motivée par des problèmes neurologiques, le test au Desféral réalisé après trois ans de transfusions (avec des injections de 200 mg seulement il est vrai) est négatif.

. La recherche d'hémosidérose dans les tissus par la coloration de Perls est facilement réalisable au niveau de la moelle osseuse sur simple myélogramme. L'apparition de surcharge ferrique extra-érythroblastique précède souvent les stigmates cliniques d'hémochromatose:

c'est le cas de notre observation n° 6.

Les colorations de Perls faites sur fragment de biopsie hépatique, les pièces de splénectomie ou les pièces d'examen anatomique sont confirmatives. Ces signes sont parfois précoces: un malade de DIAMOND (44) splénectomisé à 7 mois 1/2, après 7 transfusions seulement, présentait déjà des stigmates histologiques d'hémossidérose splénique.

- . Les signes cliniques liés à la surcharge martiale sont d'apparition plus tardive: il s'agit essentiellement d'hyperpigmentation cutanée de teinte grise, d'une hépatomégalie précédant souvent la splénomégalie, d'une cardiomégalie (une malade rapportée par DUPOND (51) présente une péricardite récidivante).

Ces signes sont constants chez les dix malades de DIAMOND (44) transfusés plus de 5 ans, quatre d'entre eux ayant une cirrhose clinique confirmée trois fois par l'examen anatomo-pathologique. Les 7 malades de Jean BERNARD (47), transfusés plus de trois ans, ont des signes cliniques d'hémochromatose.

Au total, sur 223 observations, parmi les enfants soumis à des transfusions régulières, soit avant l'introduction de la corticothérapie, soit à cause d'une cortico-résistance, on relève une quarantaine de cas d'hémochromatose. Douze de ces enfants sont décédés, sept fois l'hémochromatose était directement responsable du décès par défaillance cardiaque ou hépatique.

Dans notre observation n° 1, il n'existait pas de signe clinique évident d'hémochromatose et le décès, à l'âge de 16 ans 1/2, ne semble pas pouvoir lui être rapporté.

Dans l'observation n° 2, la pigmentation cutanée et l'hépatomégalie apparues après quatre ans de transfusions persistent huit ans plus tard malgré l'arrêt des transfusions et le traitement chélateur, l'enfant étant en rémission sous corticothérapie.

L'hépatomégalie est apparue après 2 ans 1/2 et 5 ans de transfusions dans les observations 6 et 7. Le retard d'élimination de la B.S.P. signe une altération débutante de la fonction hépatique dans l'observation n° 6, au bout de cinq ans d'évolution.

- . Des signes d'insuffisance pluri-glandulaire apparaissent, le plus souvent après de nombreuses années de transfusions. Les examens anatomiques pratiqués dans certains cas (STEEL, 155, SEEMANN, 146, BOPP (18) prouvent leur relation avec l'hémossidérose; de même que les explorations endocriniennes pratiquées dans les hémochromatoses d'autre étiologie (STOCKS, 156).

- Jean BERNARD (13) et BONDUEL (17) signalent une hypothyroïdie.
Le malade de SEEMANN (146) présente un diabète insulino-dépendant.

- Il s'agit surtout d'une insuffisance anté-hypophysaire.
 - = Elle est au moins en partie responsable du retard de croissance constant chez ces enfants évoluant sous transfusions; le taux d'hormone de croissance du malade de STEEL était pratiquement nul lors de l'hypoglycémie secondaire à la charge orale en glucose (cependant, l'H.G.H. répondait normalement à la stimulation par hypoglycémie insulínique).
 - = L'insuffisance en gonadotrophines est en partie responsable de l'absence de maturation sexuelle constatée chez presque tous les malades dépendant des transfusions lorsqu'ils atteignent l'âge de la puberté: c'est le cas de quatre observations de DIAMOND (44) et de celle de BONDUEL (17), chez les patients de HILDNER et STEEL, qui ont dépassé l'âge de la puberté, les gonadotrophines urinaires sont à des taux infantiles, mais celles du malade de TARTAGLIA, âgé de 15 ans, sont entre 15 et 50 U souris (N : 5 à 50 U). Cette dernière constatation, associée à l'absence habituelle de réponse clinique aux androgènes chez ces sujets, suggère qu'il existe également un trouble gonadique. DIAMOND (44) note en effet une hémossidérose modérée, au niveau du tissu ovarien, lors de l'examen clinique de deux filles décédées à 26 et 16 ans; elles étaient toujours sous transfusions et n'avaient pas présenté de développement pubertaire.

Qu'elles soient hypophysaires ou gonadiques, les lésions ne sont pas irréversibles: certains malades atteignant la puberté en rémission présentent un développement normal des caractères sexuels secondaires: c'est le cas de deux malades de DIAMOND (44) qui ont 26 ans; cependant, chez l'un d'eux, transfusé pendant treize ans, la biopsie testiculaire a montré un déficit de la spermatogenèse. DEVILLER (42) rapporte le cas d'une femme, traitée par transfusions jusqu'à l'âge de 8 ans et en rémission spontanée depuis, qui a pu avoir deux enfants à 27 et 31 ans. La malade de FALTER (59) a eu une grossesse à 18 ans, alors qu'elle est transfusée depuis son plus jeune âge avec seulement quelques années d'interruption, et que la guérison spontanée n'est survenue que quelques mois avant le début de la grossesse.

A l'opposé, on note des retards pubertaires chez des enfants transfusés pendant seulement quelques années au début de leur maladie: c'est le cas d'une fillette, rapporté par BENETEGEAT (10): après 4 ans 1/2 de transfusions, elle s'est révélée sensible à la corticothérapie, mais à 14 ans, alors qu'elle est en rémission complète après arrêt du traitement, elle n'a pas fait sa puberté. Notre observation n° 2 est assez semblable: l'enfant reste dépendant des corticoïdes auxquels il s'est révélé sensible après quatre ans de transfusions; à 13 ans 1/2, il présente des signes cliniques persistants d'hémochromatose et n'a pas de développement des caractères sexuels secondaires.

En définitive, l'absence de maturation sexuelle constatée dans certains cas d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND n'est pas liée à la maladie, mais à l'atteinte possible de l'anté-hypophyse et des gonades par l'hémochromatose, celle-ci étant réversible ou non selon les cas.

c) Le retard de croissance, lui aussi en rapport avec l'hémossidérose par insuffisance anté-hypophysaire, est également lié à l'anémie qui se reproduit périodiquement; les radiographies des os longs montrent, au niveau des métaphyses, des lignes denses d'arrêt de maturation. Elles montrent également une ostéoporose (liée à l'hémochromatose) qui peut être extrêmement marquée et responsable de tassements vertébraux ou de fractures spontanées (cas rapportés par DIAMOND, 44). Il existe dans un certain nombre de cas un retard de l'âge osseux.

Le retard de croissance pratiquement constant dans la série de malades évoluant sous transfusions, ne se manifeste habituellement qu'après trois ou quatre ans d'évolution et a tendance à s'accroître progressivement; à l'âge de 13 ans, tous les malades de DIAMOND (44) encore sous transfusions ont une taille inférieure au 3ème percentile; notre observation n° 6 illustre cet infléchissement de la courbe de croissance après plusieurs années de transfusions.

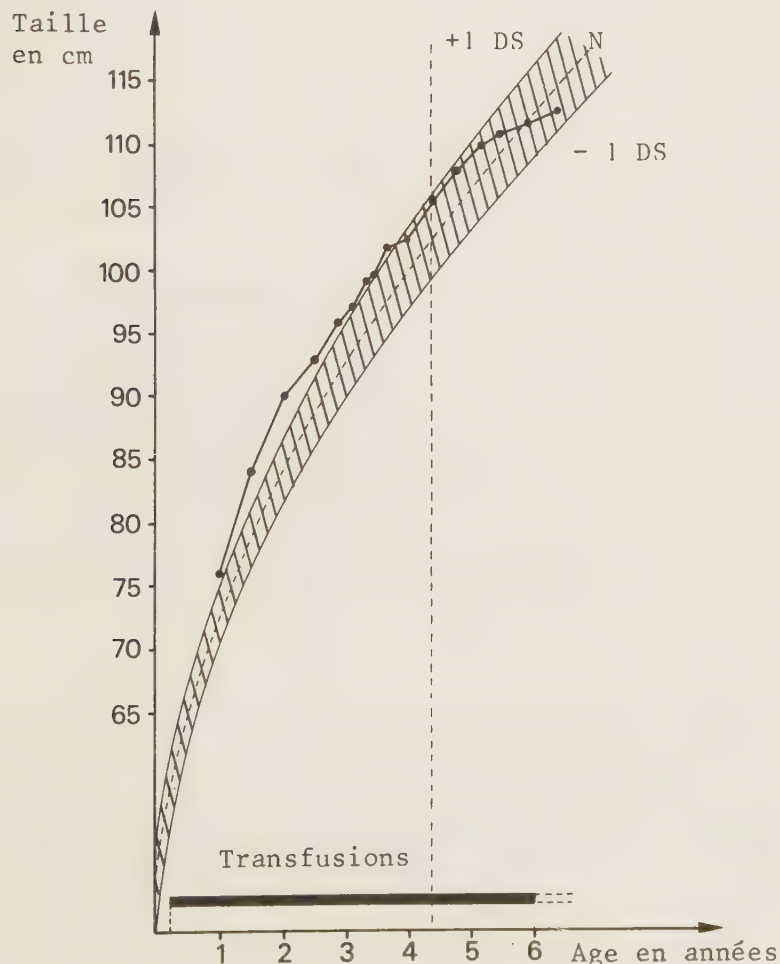


FIG. 6 : Ghislaine CHA... (Obs. 6): Courbe de croissance staturale.

d) Les chélateurs du fer, essentiellement la Deferoxamine B.

Ils constituent le traitement préventif, et dans une certaine mesure curatif, de l'hémossidérose, introduit en 1964-65 en particulier par REVOL et BOTHIER (137). Ce traitement est habituellement réalisé de façon séquentielle par séries de 15 à 20 injections I.M. de 250 à 1 g de Deferoxamine, la mauvaise tolérance locale permettant rarement les traitements continus. Il vise à éliminer les quantités importantes de fer apportées par les transfusions, responsables de la surcharge de l'organisme. Son efficacité est objectivée par le test à la Deferoxamine.

L'effet sur la sidérémie est habituellement minime, puisque le chélateur mobilise les réserves de fer de l'organisme. Quelques auteurs ont obtenu de franches améliorations cliniques: diminution de la pigmentation cutanée et de l'hépatomégalie après 14 mois de traitement séquentiel pour le patient de NICOLINI (121) qui restait toujours sous transfusions, après 200 jours de traitement continu pour le malade de HILDNER (185), chez lequel l'introduction des corticoïdes avait permis de suspendre les transfusions. Habituellement les résultats cliniques sont beaucoup moins satisfaisants, comme l'attestent nos trois malades transfusés plus de quatre ans qui ont des signes cliniques d'hémochromatose (observations 2, 6 et 7), malgré la mise en route du traitement chélateur après respectivement 2 ans, 5 mois et un an d'évolution.

Il ne semble pas, en définitive, que le traitement par les chélateurs du fer retarde de façon très notable la constitution de l'hémochromatose.

La gravité des complications liées aux transfusions au long cours apparaît dans les

e) Résultats à long terme chez les enfants soumis aux transfusions: ces enfants se répartissent en deux groupes: les sujets n'ayant jamais reçu de corticoïdes (58), sujets résistants aux corticoïdes (56 - en laissant à part les cas ayant réagi aux androgènes).

	CAS N'AYANT PAS RECU DE CORTICOÏDES	CAS CORTICO-RESISTANTS
Décès	14 = 24 %	13 = 23 %
Rémissions	20 = 33,5 %	4 = 7 %
Chronicité persistante	25 = 42,5 %	39 = 70 %

Si l'on compare les deux groupes, on constate que:

1°) Le taux de décès, très élevé, est le même; il n'est donc pas lié au caractère de la maladie, mais au mode de traitement; sur les 27 décès:

5 sont liés à l'abandon des transfusions ou à leur insuffisance, 10 à des infections graves compliquant des hypersplénismes ou des splénectomies réalisées pour hypersplénisme, 7 à des défaillances cardiaques ou hépatiques, 3 à des causes sans rapport avec la maladie.

Dans notre observation n° 1, le décès est survenu dans un tableau de choc avec hyperthermie, trois jours après une transfusion.

2°) Le taux d'évolutions chroniques persistantes est fonction du taux de guérison (ou de décès), c'est donc ce chiffre que nous discuterons.

3°) Les guérisons spontanées surviennent selon des modalités variables, tantôt les transfusions sont progressivement espacées, tantôt au contraire c'est assez brusquement qu'elles peuvent être arrêtées, alors que leur rythme avait dû rester inchangé pendant les mois précédents.

- . Dans le groupe des enfants non soumis aux corticoïdes les guérisons surviennent en moyenne entre 2 et 3 ans, avec deux pôles de fréquence: des guérisons rapides au cours de la 2ème année (4 cas/6 de DIAMOND, 4 cas/5 de BURGERT) et vers l'âge pubertaire (1 cas de DIAMOND, 44, de BERNARD (13), 1 cas de BURGERT (25)).

Le taux de guérisons spontanées dans ce groupe (33,5 %) est dans une certaine mesure artificiellement augmenté par le fait que le plus souvent, s'ils n'avaient pas guéri ou n'étaient pas décédés, les enfants ont ultérieurement été soumis aux corticoïdes; cependant il comporte également des formes atténuées de la maladie: un malade de DIAMOND, qui a guéri au bout de 8 mois d'évolution; plusieurs cas familiaux, découverts en raison de l'atteinte d'un frère ou d'une soeur: l'un des enfants de familles rapportées par MOTT (117), découvert à la période néo-natale, a vu remonter son taux d'hémoglobine sans transfusion; celui de AASE (1) n'a eu qu'une transfusion; celui de STARLING (154) 2 ou 3 transfusions au cours de sa première année.

- . On doit donc accorder un caractère péjoratif au faible taux de guérisons (7 %) observé dans le groupe des cortico-résistants, d'autant que dans 14 cas sur 39 de chronicité persistante, la maladie évolue depuis plus de cinq ans. En raison également de l'importance du recul que nous avons dans ces observations, ce chiffre est également très péjoratif par rapport au taux de guérisons dans le groupe cortico-sensible (23,5 %).

Il est vrai que sur les quatre guérisons spontanées observées dans ce groupe, deux sont survenues après une longue évolution: à douze

ans pour le cas de Jean BERNARD (47), à 14 ans pour le cas de DIAMOND (44). Les deux autres correspondent à des cas particuliers: AUPHAN (7) rapporte le cas d'un enfant ayant eu une rémission spontanée de cinq ans après seulement trois mois de transfusions, puis survient une rechute résistante à la corticothérapie, une nouvelle rémission spontanée est enregistrée dix-huit mois plus tard. Le cas de BOXER (21) concerne un enfant ayant développé une rémission spontanée après deux ans d'évolution d'une anémie de BLACKFAN-DIAMOND cortico-résistante; un an plus tard, elle rechutait sous forme d'anémie sidéroblastique.

III - C'EST LA VALEUR DE CES GUERISONS que nous voulons discuter dans un dernier paragraphe.

Le terme de guérison signifie que l'enfant maintient un taux de globules rouges et d'hémoglobine stable sans transfusions et sans hormonothérapie.

Dans bien des observations, l'état hématologique après guérison n'est pas précisé, on peut cependant, à l'aide de quelques observations, distinguer trois groupes:

1° - Celui où l'état hématologique est tout à fait satisfaisant

C'est le cas du malade de GASSER (69) observé pendant six mois, de quatre des malades de DIAMOND (44 - 3) suivis après guérison pendant 4 mois à 24 ans; leur taux d'hémoglobine se maintient à un chiffre tout-à-fait normal de 12 g. % ml au moins.

2° - Un deuxième groupe, où l'état hématologique n'est pas tout-à-fait normalisé, mais ne nécessite pas de traitement (sauf occasionnellement).

DIAMOND (44) rapporte deux rémissions spontanées où le taux d'hémoglobine ne se maintient qu'à 9,5 g et 10 g. Dans un autre de ses cas, la prise d'une association d'amphétamines et de barbituriques avait entraîné une rechute passagère cédant à l'arrêt de cette médication; un quatrième malade de DIAMOND, guéri après corticothérapie, a vu son taux d'hémoglobine retomber de 12 à 6 g à l'occasion d'une varicelle avec surinfection O.R.L. ; le traitement corticoïde a dû être repris pendant un mois.

Chez l'aîné des deux frères rapportés par AASE (1), la maladie ne s'était manifestée sous une forme mineure qu'au cours de la première année; cependant, à quatre ans, lorsqu'il est examiné il présente encore une anémie avec réticulocytopénie. Les deux rémissions rapportées par BENTEGEAT (10) n'ont pas non plus un caractère tout à fait complet: rechute passagère après huit mois, nécessitant une transfusion avec persistance d'une discrète altération de l'épreuve au fer radioactif dans un cas, anémie modérée à 3.800.000 /mm³ dans l'autre cas.

Nos deux cas de guérisons sont du même type:

Dans l'observation n° 3, depuis l'arrêt de la corticothérapie le taux de globules rouges oscille entre 2.600.000 à 3.400.000/mm³, alors que le myélogramme objective la persistance de troubles de maturation médullaire et l'existence d'une sidéroblastose, témoin probable d'un trouble persistant de l'incorporation médullaire du fer.

Dans l'observation n° 8: après 1 an 9 mois de guérison, les taux de globules rouges et d'hémoglobine sont sub-normaux (3.800.000/mm³ et 10,4 g), mais le myélogramme où persiste l'érythroblastopénie à 6 %, la réticulocytopenie à moins de 1 °/∞, témoignent du caractère incomplet de la guérison.

3° - Des rechutes, enfin, sont possibles, bien qu'exceptionnelles.

Le malade de VON SYDOW (167) avait rechuté un an après une guérison liée à une splénectomie, une seconde guérison était constatée dix huit mois plus tard. Le malade rapporté par AUPHAN (7) a rechuté cinq ans après une guérison spontanée rapide après deux mois de transfusions; malgré la cortico-résistance cette rechute ne dure que dix-huit mois, au bout desquels survient une seconde rémission spontanée. Un malade de DIAMOND a rechuté après deux ans de rémission de 16 à 18 ans.

Dans notre observation n° 5, enfin, la guérison avait été obtenue par deux mois seulement de traitement corticoïde à la période néo-natale; la rechute survenue quatre ans et demi plus tard nécessite des doses importantes de corticoïdes en traitement d'attaque, elle est difficilement contrôlée par un traitement d'entretien à dose élevée, poursuivi depuis près de trois ans.

En définitive, si pour la clarté de l'exposé nous avons habituellement utilisé le terme de guérison pour éviter la confusion avec la rémission obtenue sous corticothérapie continue, il semble qu'il ne s'agisse, dans bien des cas, que d'une stabilisation de la maladie. Ceci est d'ailleurs prévisible, puisqu'il s'agit d'une affection congénitale, dont le mécanisme intime est probablement une anomalie enzymatique; l'organisme peut trouver un certain équilibre face à ce déficit, mais celui-ci persiste.

Les termes de rémission spontanée et de rémission persistante après arrêt de la corticothérapie, utilisés par DIAMOND lui-même, sont donc les plus justes.

C H A P I T R E V

ASPECT GENETIQUE DE LA MALADIE

I - LA NATURE CONGENITALE DE L'AFFECTION

- est dès l'abord supposée, du fait de l'âge de début précoce, la grande majorité des cas (environ 80 %) débutant avant l'âge de six mois, dont une proportion importante dans le premier mois de la vie; sur l'absence habituelle de facteur déclenchant;
- elle est étayée par l'association fréquente de malformations congénitales (20 % des cas), notées elles aussi dès les premières années où la maladie est décrite.

II - LA NATURE GENETIQUE DE LA MALADIE

pour une certaine forme au moins, est suggérée par un nombre grandissant d'observations.

FISHER (60), dès 1953, relevait six avortements spontanés à six mois, et deux morts en bas âge pour deux frères et sœur en bonne santé dans la fratrie de son petit malade sensible à la corticothérapie; et surtout BURGERT (25), en 1954, rapporte parmi ses douze observations le cas de deux frères ne présentant pas de malformation congénitale; tous deux ont évolué vers la rémission spontanée.

1° - A la même époque: deux publications de cas frontières avec la maladie sont rapportées:

- LOEB (104), en 1953, présente le cas de deux frères porteurs d'anémie chronique hypoplasique ayant débuté à l'âge de 17 ans. L'aîné, traité pendant cinq ans par transfusions, a présenté une rémission complète après sept mois de corticothérapie. Le second a été transfusé pendant deux ans, puis la splénectomie a entraîné la guérison;
- WALLMAN (169), en 1956, rapporte, lui aussi, deux observations intéressantes: celle d'un homme dont l'anémie chronique hypoplastique a débuté à l'âge de 34 ans. La rémission spontanée est survenue après plus

de dix ans de transfusions, alors qu'il existait déjà d'importants signes d'hémochromatose: atteinte fonctionnelle hépatique, diabète, cardiomégalie; deux tentatives de corticothérapie avaient échoué. Chez sa fille, a débuté également, à l'âge de six ans, une anémie hypoplastique sensible à la corticothérapie; nous pensons que l'on peut admettre le diagnostic d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND à début tardif.

- Nous voulons rapprocher de ces deux cas , deux cas observés par le Professeur REVOL:

Il s'agit de deux soeurs: l'aînée présente une anémie normochrome, normosidérémique, avec érythroblastopénie, ayant débuté au plus tard à l'âge de 13 ans puisqu'on a la notion d'un taux de globules rouges à 2.500.000 / mm³ à cette époque, puis de transfusions par la suite. Elle est suivie depuis l'âge de 21 ans et a été traitée alternativement par transfusions, corticoïdes et ACTH, auxquels elle ne s'est révélée qu'incomplètement sensible. La splénectomie qu'elle a subie à 25 ans, et une cure d'androgènes n'ont pas été couronnées de succès. Au cours de ses trois grossesses, elle a dû être régulièrement transfusée. Elle est actuellement âgée de 34 ans et reçoit une transfusion tous les deux mois. Ses trois enfants sont indemnes d'anomalie hématologique. Sa jeune soeur présente, elle, depuis l'âge de 18ans, une anémie normochrome, normosidérémique, avec érythroblastopénie modérée, découverte au cours de sa première grossesse et qui récidivera à l'occasion de chacune des trois grossesses ultérieures, au cours desquelles elle devra chaque fois être transfusée. Elle est actuellement âgée de 23 ans et son état hématologique est satisfaisant, en dehors des grossesses. L'un de ses enfants était mort-né, l'un des trois autres a été examiné au point de vue hématologique: il n'existe pas d'anomalie.

- 2° - Dans certaines observations, il existe des antécédents d'anémie grave de la petite enfance, pour lesquels il peut s'agir d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND:
 - C'est le cas du frère du petit malade de GORDON (75), décédé à quatre mois d'anémie grave;
 - Le frère du patient de TARTAGLIA (161) est mort à six mois au cours d'une transfusion pour anémie sévère;
 - L'oncle du malade de COUTEL (34) est décédé en bas âge, d'anémie.
- 3° - Les auteurs ont rapporté des troubles latents chez un autre membre de la famille.
 - Chez la soeur d'un des malades de Jean BERNARD (13) est apparue, lors d'une hépatite virale, une anémie avec réticulocytopénie à moins de 1 % et érythroblastopénie médullaire rapidement et spontanément régressive;
 - MARVER (110) et ELIACHAR (54) trouvent, comme nous l'avons vu, des anomalies biologiques touchant le métabolisme du tryptophane chez la mère de deux patients.

- 4° - On relève dans la littérature un nombre important de cas où plusieurs enfants sont touchés dans la même famille.
- Le cas de BURGERT,
 - En 1961, dans sa revue de 30 cas, DIAMOND (44) lui-même étudie le cas de deux enfants atteints dans la même fratrie. Trois autres de ses malades ont un collatéral atteint d'anémie hypoplastique certaine. L'incidence familiale est donc de 5/30 (DIAMOND ne précise pas le sexe des enfants concernés). L'étude des 28 familles de ses malades ne révèle qu'un seul mariage consanguin, ne concernant pas les cas familiaux, et fait apparaître dans la descendance de ces 28 familles: 39 enfants normaux, 33 enfants atteints d'anémie hypoplastique, 8 avortements spontanés et 3 mort-nés (plus un avortement thérapeutique). Donc seulement 39 grossesses sur 84 ont donné naissance à des enfants sains, c'est-à-dire moins de la moitié.
- Aucun des cinq cas familiaux de DIAMOND n'est sensible à la corticothérapie. L'incidence familiale est donc pour lui un élément péjoratif du pronostic.
- Ce n'est pas le cas des deux malades rapportés par Jean BERNARD en 1962, (13) (sur 14 cas): le frère et la soeur sont tous deux sensibles à la corticothérapie. Leurs parents ne sont pas consanguins et sont indemnes de tare hématologique. Le garçon est décédé de pneumonie à l'âge de 3 mois et demi en rémission sous corticoïdes.
 - Les deux frères dont l'observation est rapportée par RAVAILLE (133) ont eux aussi répondu favorablement à la corticothérapie: l'aîné présente en outre une bifidité du pouce gauche; il a guéri après 18 mois de traitement. Leurs parents ne sont pas consanguins, ils ont un autre fils sain.
 - En 1967, sur huit observations, STARLING (154) rapporte lui aussi le cas de deux frères noirs atteints de formes atténuées d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND, et celui de deux soeurs que nous rapporterons plus loin.
 - Le malade rapporté par HILDNER (85), en 1968, a trois frères dont deux sont en bonne santé; le troisième est décédé à l'âge de un an d'une anémie de BLACKFAN-DIAMOND confirmée à l'autopsie.
 - En 1969 AASE (1) rapporte deux cas particuliers dont il faut un syndrome à part: "Anémie hypoplasique congénitale et pouce à trois phalanges". Les deux frères sont porteurs d'un pouce à trois phalanges de chaque côté, d'une discrète hypoplasie radiale, d'un retard de croissance avec taille inférieure au 3ème percentile et d'un souffle systolique évocateur d'une communication interventriculaire modérée. L'anémie avec réticulocytopénie est latente chez l'aîné, qui a quatre ans, et qui n'a eu besoin que d'une transfusion à l'âge de six mois; elle est patente et doit être traitée par les corticoïdes auxquels elle est sensible chez le cadet, pour lequel le début a été néo-natal. Leur soeur et les

parents sont indemnes de tare hématologique. La première grossesse de la mère avait abouti à un avortement de deux jumeaux.

Il faut signaler la présence, chez ces deux frères, d'un taux d'hémoglobine foetale élevé pour l'âge, et l'absence d'anomalie chromosomique, en particulier pas d'augmentation de la fragilité chromosomique.

- Quatre publications, enfin, ont un intérêt supplémentaire, car elles concernent des demi-frères et soeurs:

. la première, de FÖRARE (62), en 1963, concerne une fille en rémission après transfusions et son demi-frère issu du même père mais de mère différente, sous transfusions car résistant aux corticoïdes. Il n'y a ni consanguinité entre les parents, ni lien de famille entre les deux mères. De la seconde union sont nés trois autres enfants: deux sont en bonne santé, une fille est décédée en bas âge.

. La seconde est celle de MOTT et APLEY en 1969 (117): il s'agit d'une famille où deux filles présentent une anémie de BLACKFAN-DIAMOND décelée très tôt et sensible aux corticoïdes. Toutes deux sont en rémission après l'arrêt du traitement. Chez leur demi-frère, né du même père, mais de mère différente, a été découverte une hypoplasie de la lignée érythroblastique ne donnant lieu qu'à une anémie modérée et ne nécessitant pas de traitement. En outre, les examens pratiqués chez leur père révèlent une discrète anisocytose avec poïkilocytose sans anémie, et la présence d'hémoglobine foetale également retrouvée, à un taux anormalement élevé pour l'âge, chez les trois enfants. Les auteurs suggèrent que la maladie à transmission dominante a un caractère atténué chez le garçon.

. HUNTER (88), enfin, en 1972, rapporte l'atteinte de quatre garçons de la même fratrie, eux aussi issus du même père et de mères différentes par groupes de deux. Du premier mariage sont nées deux autres filles saines. Il n'y a aucun lien de parenté entre les deux épouses et aucun des deux mariages n'est consanguin. Ici encore, la recherche d'hémoglobine foetale est positive chez le père et deux des garçons malades, les autres n'ayant pas subi cet examen. Chez les quatre enfants, l'anémie est sensible à la corticothérapie, l'aîné est en rémission après arrêt du traitement à l'âge de huit ans.

5° - Plus récemment, enfin, sont présentées des familles où la maladie touche plusieurs générations:

- Le père des deux soeurs dont le cas est rapporté par STARLING (154), en 1967, est atteint d'anémie chronique depuis son enfance, sensible aux corticoïdes. Il est actuellement en rémission sans traitement. L'une des filles, résistante aux corticoïdes, est décédée d'hémochromatose, l'autre est en rémission avec traitement d'entretien.

- L'une des filles faisant l'objet de la thèse de G. DEVILLER en 1971 (42) a un frère atteint d'une anémie de BLACKFAN-DIAMOND; leur mère, elle-même porteuse d'une anémie de BLACKFAN-DIAMOND traitée par

transfusions jusqu'à l'âge de huit ans, a eu une rémission spontanée. Au cours des deux grossesses, il existait une tendance anémique ayant motivé une transfusion lors du premier accouchement. Une troisième grossesse a abouti à un avortement spontané à la dixième semaine. La grand'mère maternelle avait eu, elle aussi, une tendance anémique et une transfusion lors d'un accouchement. La mère et son fils sont suivis par DIAMOND.

- La même année, GARWICZ (65) décrit une famille où deux garçons sont atteints d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND, tous deux sensibles aux corticoïdes. Leur mère, elle-même touchée par la maladie, a eu une rémission à l'âge de dix-huit mois après splénectomie; un oncle maternel, demi-frère de la mère, a présenté lui aussi une anémie de BLACKFAN-DIAMOND typique, résistante à la corticothérapie; il est décédé à l'âge de douze ans d'hémochromatose. Là encore, la mère et l'oncle sont issus de mères différentes et du même père. Celui-ci aurait présenté une anémie, de même que ses ascendants. Au niveau de la plus jeune génération, deux autres grossesses ont abouti à des avortements spontanés.
- FALTER, enfin, en 1972, rapporte le cas d'une jeune noire de 28 ans, traitée depuis la première année de vie pour une anémie par transfusions et traitement per os non précisé; le bilan permet de porter le diagnostic d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND et plusieurs transfusions sont réalisées. Survient alors une grossesse au cours de laquelle aucune médication n'est nécessaire, le taux d'hémoglobine se maintenant entre 11 et 14 g/100 ml. La fillette, née à terme au poids de 1850 g, est elle aussi atteinte d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND sensible aux corticoïdes. A quatre ans, elle est toujours sous traitement, son caryotype est normal. La mère présente en outre une hyperaminoacidurie avec hyperaminoacidémie non retrouvée chez sa fille, et une augmentation du taux de l'hémoglobine foetale.

6° - Nos observations ne comportent pas de cas familiaux. On peut rappeler cependant que dans l'observation n° 2, la mère a présenté au cours de chacune de ses grossesses une anémie rebelle aux traitements anti-anémiques habituels.

Au total, les cas familiaux concernent 17 familles, dont 41 sujets sont atteints d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND de façon certaine.

Il ne semble pas qu'ils comportent d'aspect clinique particulier; il faut toutefois signaler la prédominance masculine (22 garçons pour 11 filles), mis à part les cas de DIAMOND où le sexe n'est pas précisé. Cependant la série est trop courte pour en tirer conclusion.

Il faut relever dans quatre familles (AASE, 1, MOTT, 117, HUNTER, 88, GARWICZ, 65), la présence d'une augmentation du taux d'hémoglobine foetale retrouvée chez les enfants atteints et deux fois chez un parent sain.

Au point de vue évolutif: l'existence de formes atténuées (AASE, 1, MOTT, 117, STARLING, 154), d'évolution très rapidement favorable, n'a que peu

de valeur puisque ces cas ont été dépistés en raison de l'atteinte d'un autre membre de la fratrie; cependant, il faut souligner que les cas familiaux comportent une forte proportion de corticosensibilité ou de rémission spontanée pour les cas anciens.

L'étude des cas familiaux, associée à celle des données de l'ensemble de la littérature, montre:

- que la maladie atteint les deux sexes avec la même fréquence;
- que la consanguinité chez les parents, habituellement sains, est exceptionnelle (3 cas en tout: un de DIAMOND (44), un de TADA (158), un de SACREZ (140) dont le malade est atteint en outre de dysostose métaphysaire récessive autosomique);
- que le nombre d'enfants atteints dans les fratries est élevé (statistiques de DIAMOND sur les 28 familles de ses malades, dont la signification doit, il est vrai, être atténuée en raison de la limitation volontaire des grossesses dans les familles après la naissance d'un enfant porteur d'une maladie chronique);
- que dans quatre familles, plusieurs enfants atteints sont issus du même père et de mères différentes,

suggérant qu'il s'agit, au moins dans certains cas, d'une maladie génétique à transmission autosomique dominante à pénétrance irrégulière et à expressivité variable.

On peut signaler, en outre, sans pouvoir en tirer de conclusion , que dans les trois cas familiaux que nous relevons, où la maladie touche plusieurs générations et où nous connaissons l'ensemble de la fratrie, elle touche tous les enfants: les deux enfants du cas de DEVILLER (42) où une troisième grossesse a abouti à un avortement spontané; les deux enfants du cas de GARWICZ (65), avec deux avortements; le seul enfant de la malade de FALTER (59).

III - LA MALADIE A-T-ELLE UNE EXPRESSION CHROMOSOMIQUE?

1° - Les données de la littérature

Ce sont TARTAGLIA et AMAROSE (5) (161) qui, en 1965-66, attirent les premiers l'attention sur ce point. Ils rapportent le cas d'un garçon de 15 ans, atteint d'anémie hypoplastique de type BLACKFAN-DIAMOND, reconnue à l'âge de un mois et traitée par transfusions. A 15 ans, il a des stigmates indiscutables d'hémochromatose et une hypocalcémie d'étiologie discutée. L'étude de son caryotype montre: au niveau du sang périphérique, dans 16 % des mitoses, une aire achromique sur l'un des bras courts de l'un des chromosomes I, retrouvée à cinq examens successifs. Cette anomalie est présente dans 30 % des mitoses de culture de moelle. Les auteurs, par l'examen au microscope à contraste de phase, différencient formellement cette lésion

d'une simple cassure chromosomique. Ils pensent qu'il s'agit d'une perte de substance chromatinienne.

En 1967, NEWMANN (120) rapporte une observation d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND, découverte chez un nourrisson de deux mois. Les caryotypes réalisés sur culture de sang périphérique et culture de moelle montrent des résultats identiques: présence dans 11 % des mitoses examinées de lacunes et de cassures chromosomiques sur les chromosomes A1, A2, A3 et sur un chromosome non identifié du groupe C. Les auteurs considèrent que ce taux de 11 % de signes mineurs de fragilité chromosomique est significatif (le taux habituel chez les sujets sains étant de 2,59 % pour le laboratoire). Ils ne trouvent pas de signe majeur de fragilité chromosomique. Il n'y a pas eu d'irradiation maternelle ou de maladie virale pendant la grossesse.

En 1971, enfin, l'une des observations de la thèse de DEVILLER (42) concerne une fillette de sept ans chez laquelle plusieurs caryotypes ont été pratiqués: le premier montrait une inégalité de longueur des chromosomes 16 par augmentation globale de la taille de l'un d'eux. Cet aspect n'était pas retrouvé lors d'un second examen. L'anomalie, présente de façon transitoire, n'est pas retenue. Le caryotype des parents et celui de l'un des frères en bonne santé sont normaux.

Cependant, depuis la publication de TARTAGLIA, de nombreux auteurs ont étudié le caryotype de leurs patients (ELLWOOD, 55, MINAGI, 115, LONGO, 105, GILMAN, 72, MOTT, 117, AASE, 1, SJOLIN, 150, SOURDILLAT, 153, TAGUCHI, 159, ZANINI, 175, FALTER, 59, STEEL, 155, SCHULER, 144); au total 42 caryotypes normaux concernant en particulier un cas associé à une histidinémie et des cas familiaux dont l'un avec malformation du pouce. AASE (1), qui rapporte ce dernier cas, souligne en particulier l'absence de fragilité chromosomique.

2° - Pour nos observations

1. Etudes réalisées

- par le Dr REQUIN, Laboratoire de cytogénétique, Pavillon N bis, H E H (Service du Pr GERMAIN)
- par le Dr FRAISSE, Laboratoire de cytogénétique du CTS de l'Hôpital Bellevue, SAINT-ETIENNE (Service du Dr BRIZARD)

Le caryotype a été étudié chez neuf enfants (le dixième n'étant plus suivi par nous depuis 1964 (observation n° 2). Cinq fois nous avons trouvé des particularités. Récemment nous avons tenté de préciser ces particularités par les méthodes caryotypiques nouvelles de dénaturation et de fluorescence. Sept caryotypes ont donc été repris (observations 3, 4, 5, 6, 8, 9 et 10). (Une enfant est décédée (observation 1), nous n'avons pu obtenir de nouvel échantillon de sang pour l'observation n° 7).

OBSERVATION n°	EXAMEN DE S.P. (°) M.O. (°)	Nbre de MITOSES examinées	Nbre de MITOSES avec cassures, lacunes ou fragments	Nbre de MITOSES avec anomalies majeures	Nbre de MITOS avec inégalité des chromoso- mes 16
A.M. ROU... 1	+	21	7	0	1
C. FAR... 3	+	54	4	0	3
A. KER... 4	+ +	57 9	3	0	29 4
J. BAR... 5	+ +	59	5	Chromosome 16ph :29. Endoré- duplication des bras courts du chromosome 16: 8	0
G. CHA... 6	+ +	73 27	5 8	0	17 3
R. DUF... 7	+	46	10	0	4
S. ATE... 8	+	98	14	0	3
P. PER... 9	+	50	-	0	18/36 mi- toses photo- graphiées.
L. ROC... 10	+ +	50 16	-	0	-

(°) S.P. : Sang périphérique

(°) M.O. : Moelle osseuse.

TABEAU n° VI : EXAMENS CHROMOSOMIQUES DANS NEUF OBSERVATIONS

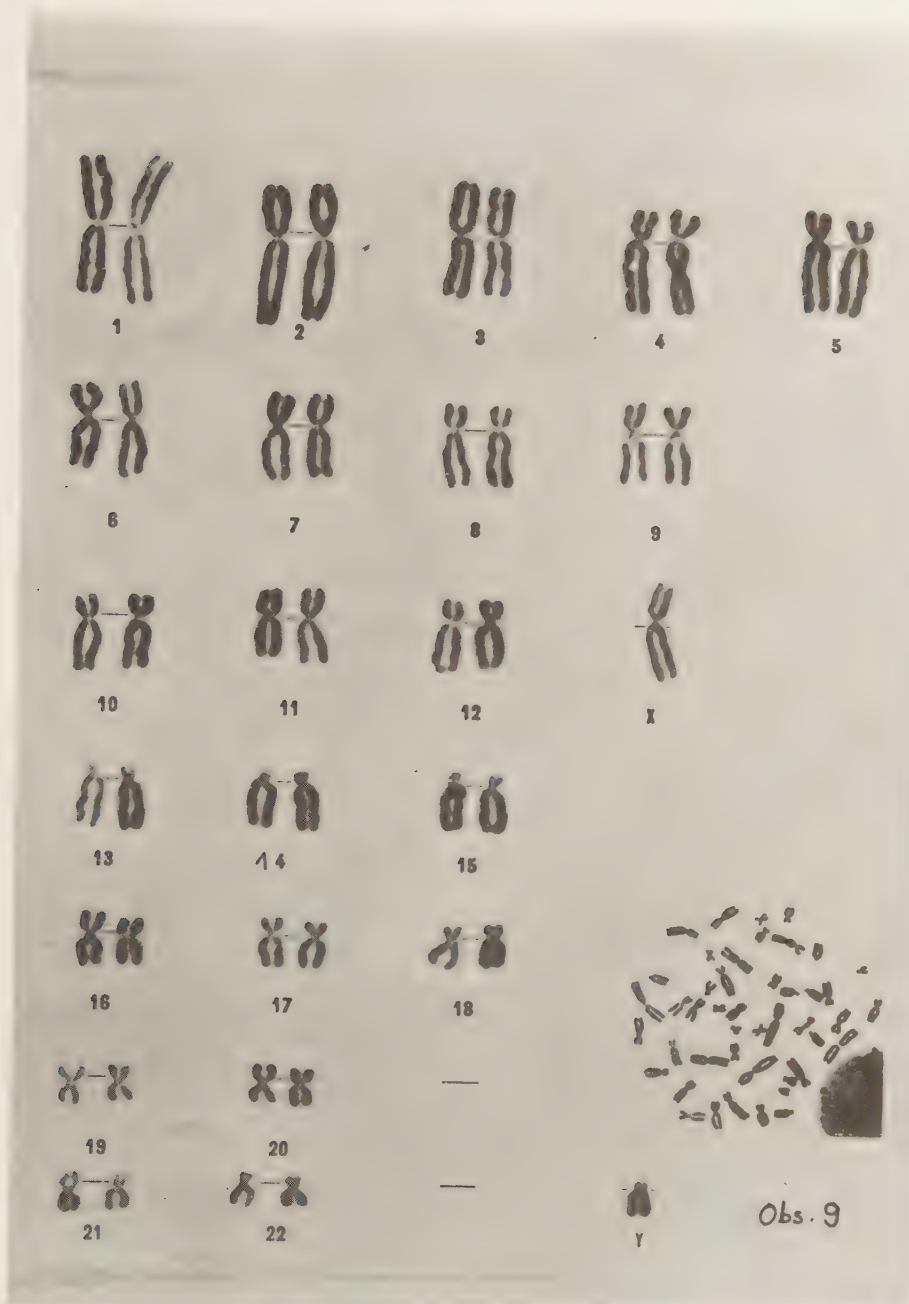


FIG. 7 : Discrète inégalité de longueur des chromosomes. 16:
Observation 9 (Caryotype en technique habituelle)

A - Résultat des caryotypes réalisés avec la technique habituelle

Dans toutes les observations les nombres d'autosomes et de gonosomes sont normaux.

a) Les signes de fragilité chromosomique:

- les signes mineurs de fragilité chromosomique: lacunes et cassures, sont trouvés à un taux négligeable dans les observations 3, 4, 5, 8, 9 et 10, et dans l'observation 6 au niveau du sang périphérique. Au niveau de la moelle dans cette dernière observation et dans l'observation n° 1, la proportion de mitoses comportant des lacunes et des cassures est élevée (8 sur 27 = 30% et 7 sur 21 = 33 %), mais le nombre de mitoses examinées étant faible, ce taux n'est pas significatif. Dans l'observation n° 7, le taux des cassures et des lacunes est légèrement supérieur à 20 %, ce qui est la limite supérieure acceptable par le laboratoire.
- Dans aucune observation n'existe de signe majeur de fragilité chromosomique (réarrangements structuraux conséquences des cassures).

En conclusion: pour les neuf observations: absence d'augmentation de la fragilité chromosomique.

b) Particularités des autosomes

- Inégalité de longueur des chromosomes de la paire 16: elle est trouvée avec une faible fréquence ou de façon peu marquée:
 - . dans l'observation n° 6, dans 20 mitoses sur 100 (20 %) dans le sang périphérique, et dans 3 mitoses sur 27 dans la culture de moelle (= 11 %).
 - . dans l'observation n° 7 dans 4 mitoses sur 46 (= 10 %)
 - . et dans l'observation n° 9 dans la moitié des mitoses photographiées.

Elle existe de façon anormalement marquée dans l'observation n° 4: trouvée à 4 examens successifs comportant au total 57 mitoses, dans 29 mitoses, soit environ 50 %. Le taux des mitoses comportant l'inégalité de longueur des chromosomes 16 est variable d'un examen à l'autre: il est de 100 % lors du dernier examen, en juin 1972. Cette inégalité est retrouvée chez le père (atteint de surdité). Elle est absente chez la mère et l'une des soeurs. Il s'agit donc d'un marqueur génétique. Cette inégalité de longueur semble due à un allongement global de la taille de l'un des chromosomes 16, avec surtout allongement des bras longs.

- Anomalie du chromosome 16 de type 16 ph (lacune sur les bras courts pouvant donner l'aspect d'un break) avec endoréduplication spécifique et sélective du chromosome 16 dans l'observation n° 5, la lacune étant présente dans 29 mitoses sur 59 (50 %) et l'endoréduplication dans 8 sur 59 (13 %). On relève de plus dans un grand nombre de cellules la présence d'un fragment de type 16 ph. Il existe en outre dans quelques mitoses une lacune d'un bras long d'un chromosome D avec une fois une endoréduplication sélective des bras longs de ce chromosome. L'endoréduplication sélective n'est pas retrouvée dans les cultures de tissus. Dans la famille, l'anomalie de type 16 ph est retrouvée avec une grande fréquence (environ 33 % des mitoses) chez la mère et chez tous les collatéraux vivants, sauf le jumeau de Joëlle. Elle est absente chez le père. Rappelons qu'il existe dans la famille une rétinite pigmentaire de type probablement autosomique, présente du côté des ascendants et collatéraux maternels. L'anomalie chromosomique constitue là encore un marqueur génétique.

Au total, nous avons trouvé deux anomalies chromosomiques dont la nature peut être discutée.

B - Nature des particularités autosomiques trouvées

a) Pour l'inégalité de taille des chromosomes 16 :

- Il peut s'agir d'une simple variation physiologique, reconnue dès la Conférence de LONDRES, en 1963: l'inégalité des chromosomes 16 est considérée comme l'une des variations trouvées chez 2 à 3 % des individus normaux, selon COURT BROWN (33). En effet, les constriction secondaires (petites lacunes non colorées n'impliquant pas une solution de continuité dans le chromatide), éléments physiologiques, sont particulièrement remarquables sur le bras long du chromosome 16 (FRANCOIS et BERGER, 63). Elles peuvent être anormalement marquées sur l'un des chromosomes I, réalisant un aspect d'allongement par rapport à son homologue. Il s'agit alors d'une simple accentuation d'une variation physiologique se transmettant à la manière d'un gène autosomique dominant. L'inégalité de longueur des chromosomes I, attribuable à une élongation de la constriction secondaire, est aussi fréquente que celle du 16. BÜCHNER (24) a montré par marquage à la thymidine tritiée que pour le chromosome I, cette différence de longueur était associée à une asynchronie de la réplication qui est retardée pour le chromosome qui a subi l'élongation par rapport à son homologue. On peut penser qu'il en est de même pour le chromosome 16, l'existence d'une constriction secondaire anormalement marquée entraînant un retard de la réplication du segment distal du chromosome.
- Ou bien l'allongement d'un chromosome 16 pourrait être pathologique et lié à un remaniement structural du matériel chromosomique (translocation).



a chromosome 16 normal

b, c, d, e chromosome 16 ph

f, g, h , endoréduplication sélective des bras courts d'un
des chromosomes 16.

FIG. 9 : Chromosome 16 . Observation 5 (Caryotype en
technique habituelle).

b) La lacune 16 ph avec endoréduplication sélective du chromosome 16 a un caractère anormal indiscutable. La lacune représente un trouble localisé de la réplication d'un segment chromosomique, elle n'est nullement le simple reflet d'une instabilité ou d'une fragilité générale du matériel chromosomique. L'endoréduplication sélective des bras courts du chromosome 16 est certainement en rapport avec la présence de la lacune qui induit un trouble de la réplication chromosomique (observation de LEJEUNE, 98, concernant une lacune sur l'un des bras longs du chromosome 2 et s'accompagnant dans certaines mitoses d'une endoréduplication sélective des bras longs). La présence de cette lacune est en outre responsable d'un ralentissement de la réplication du segment distal; ceci explique que l'endoréduplication sélective ne soit présente que dans un certain nombre de mitoses, alors que dans d'autres mitoses, la partie distale du chromosome est normale. La lacune de type 16 ph est transmise dans la famille à la manière d'un gène dominant autosomique. Il est habituel de ne pas retrouver dans les tissus les endoréduPLICATIONS sélectives présentes dans les cellules sanguines d'un sujet.

C - C'est donc pour étayer ces explications en précisant de manière plus précise la structure fine du chromosome, que nous avons utilisé les méthodes cytogénétiques nouvelles de fluorescence et de dénaturation.

a) La fluorescence introduite par l'équipe suédoise de CASPERSON, en 1969 (28), repose sur le principe que les chromosomes humains traités par certains fluochromes (en particulier les moutardes de quina-crène) présentent une fluorescence caractéristique. Elle permet d'identifier avec une bonne précision chaque chromosome: le chromosome Y par exemple est tout-à-fait reconnaissable, la partie distale de son bras long étant fortement fluorescente. Par cette technique, le chromosome 16 est facilement identifié grâce à la présence d'une large bande fluorescente au milieu de son bras long.

b) La dénaturation introduite par DUTRILLAUX et LEJEUNE en 1971 (52) repose sur le principe que la dénaturation de l'ADN par divers procédés (chaleur, digestion enzymatique) entraîne l'apparition d'une structure pseudo-moniliforme du chromosome. Sur les préparations, les chromosomes possèdent des bandes dont la localisation est spécifique pour chacun d'eux (ces bandes correspondant aux zones fluorescentes décelées par la moutarde à la quina-crène). Une anomalie de la répartition de ces bandes caractéristiques du chromosome signifierait un réarrangement structural.

c) Résultats

- En fluorescence

Pour l'ensemble des observations examinées avec cette méthode, la fluorescence confirme les résultats du caryotype en technique ordinaire, et permet en particulier d'identifier les chromosomes 16 de façon plus sûre, éliminant ainsi la possibilité d'erreurs de classement dans le caryotype.

- En dénaturation

Pour les observations 3, 8 et 10, la dénaturation n'apporte pas d'élément nouveau par rapport aux caryotypes en technique habituelle, qui sont normaux.

Dans les observations 6 et 9, la dénaturation confirme le caractère légèrement plus marqué de la constriction secondaire sur l'un des chromosomes 16. Elle confirme l'inégalité des chromosomes 16, ne s'écartant pas des normes habituelles.

Dans l'observation 4, la dénaturation précise que l'allongement de l'un des chromosomes 16 se fait uniquement aux dépens des bras longs, qu'il s'agit bien d'une constriction secondaire anormalement marquée, la zone achromique représentant environ un tiers de la longueur totale. L'ensemble du caryotype ne montre pas de variation dans la séquence des bandes: il n'y a pas d'anomalie structurale décelable.

Dans l'observation 5, la dénaturation par la chaleur confirme la lacune de type 16 ph, il ne s'agit donc pas d'une cassure, il n'y a pas de solution de continuité vraie entre l'extrémité des bras courts et la région juxta-centromérique du chromosome 16. Par ailleurs, aucune modification de la séquence des bandes n'est retrouvée.

Conclusion: nous avons donc trouvé:

- une constriction secondaire de l'un des chromosomes 16:

- . légèrement marquée mais non différente de la variation de l'individu normal dans les observations 6, 7 et 9;
- . anormalement marquée dans l'observation n° 4, mais restant cependant dans les limites du physiologique;

- une lacune du chromosome 16 (16 ph) dans l'observation n° 5 induisant, elle, un remaniement structural de type endoréduplication sélective et spécifique.

Le point commun de ces deux aspects est d'induire un retard dans la réplication de la partie distale du chromosome.

D - Données de la littérature sur les anomalies du chromosome 16

- Les anomalies majeures touchant le chromosome 16 sont rares:

La trisomie 16 est exceptionnelle chez des sujets vivants: ARAKAKI (6), en 1969, n'en retrouve que deux cas décrits, en particulier le cas de LEWIS (101): il s'agit d'une femme de 59 ans porteuse de "malformations congénitales multiples". L'autre avait 27 ans, présentait elle aussi d'importantes malformations et une débilité. ARAKAKI présente le cas d'une trisomie 16 en mosaïque chez un sujet tout à fait normal, dont la femme a avorté d'un fœtus trisomique 16.



FIG. 10 : Absence de particularité du chromosome 16 : Observation 3
(Caryotype avec dénaturation par la chaleur).



FIG. 11 : La dénaturation par la chaleur fait apparaître la constriction
secondaire responsable de l'inégalité de longueur des chromosomes 16:
Observation 4.



FIG. 11 bis : Observation 4 : aspect identique observé chez le père.

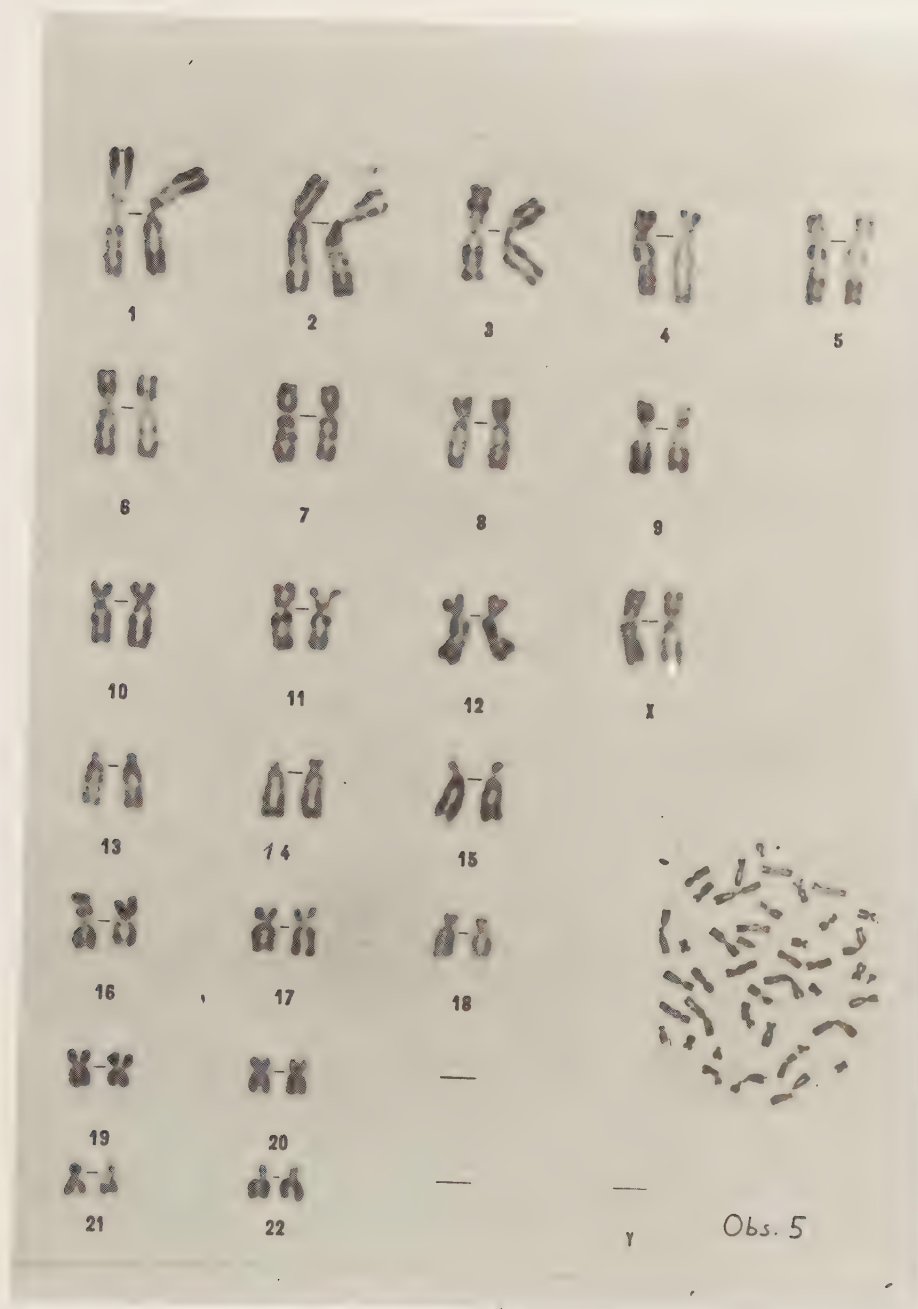


FIG. 12 : Observation 5 : aspect du chromosome 16 ph sur le carvotvpe, avec dénaturation par la chaleur.

La trisomie 16 représente 50 % des trisomies des produits d'avortement spontané (CARR, cité par LAFOURCADE, 95).

Un chromosome 16 en anneau est trouvé par PERGAMENT (129) chez un nourrisson porteur d'une hypothyroïdie.

CHEMKE (32), enfin, rapporte une monosomie 16 en mosaïque avec une trisomie du groupe C chez un sujet ne présentant aucune anomalie.

- Par contre, les publications faisant état d'inégalité des chromosomes 16 sont nombreuses:

COURT-BROWN (33), nous l'avons déjà vu, la retrouve avec une certaine fréquence chez des sujets sains. Il en est de même pour THERKELSEN (162).

D'autres auteurs la trouvent en association avec des anomalies: CARR (27), en 1963, rapporte le cas d'une fillette présentant un phénotype turnérien typique sans anomalie gonadique. Il rapproche son cas de celui de TURNER (1961), exactement semblable: phénotype turnérien avec caryotype 46 XX et importante inégalité de longueur des chromosomes 16.

BRAY (22) décrit un nourrisson atteint d'encéphalopathie et présentant une inégalité de longueur des chromosomes 16.

MAKINO (107), étudiant 23 cas de cardiopathies congénitales, trouve chez neuf d'entre eux une inégalité de longueur des chromosomes 16 (il pense que l'un d'eux est trop petit).

TIPS, en 1964, rapporte le cas d'une fillette de 8 ans atteinte de dysgénésie gonadique avec caryotype XO, associé à des anomalies mineures de la face, du palais et des doigts. Il existe une augmentation de longueur d'un chromosome 16 chez le propositus, mais aussi chez ses deux frères et sœur, la mère et sa jumelle, la grand-mère maternelle, qui sont sains.

En 1967, GRIMAUD étudie systématiquement le caryotype de 34 sujets atteints de surdité idiopathique isolée. Pour toute anomalie, il trouve deux fois une inégalité de longueur des chromosomes 16: dans toutes les mitoses pour une observation où la mère est porteuse du même aspect chromosomique; dans un pourcentage important de cellules dans la deuxième observation où il s'agit encore d'un marqueur génétique retrouvé chez la mère et certains des frères et sœurs.

CRAWFORD (36) étudie une fillette présentant un phénotype turnérien discret et de petites malformations des doigts et des orteils et ayant de plus un important déficit auditif unilatéral. Il trouve dans toutes ses mitoses une inégalité des chromosomes 16: il pense que l'un d'eux est plus court et qu'il s'agit d'une délétion. L'étude des groupes sanguins lui suggère que la perte chromosomique chez cet enfant correspond au matériel chromosomique où se trouve le locus du

gène Duffy (il semblerait actuellement, d'après d'autres travaux, que ce gène soit situé sur le chromosome n° 1).

DAR ET WINTER (39) étudient 129 enfants atteints de surdité familiale. Parmi d'autres anomalies, ils ne retrouvent qu'une fois une inégalité des chromosomes 16 par augmentation de longueur de l'un d'eux. Ils l'interprètent comme une variation physiologique.

En 1969, GUANTI retrouve l'inégalité de longueur des chromosomes 16 chez un sujet présentant une simple myopie. 21 membres de sa famille sont examinés sur quatre générations, huit sont porteurs de l'anomalie, sept de ces huit sujets sont myopes.

Ces auteurs n'ont pas utilisé les techniques de fluorescence et de dénaturation.

En somme, quelle que soit la nature intime de l'inégalité de longueur des chromosomes 16, cette rapide revue de la littérature montre qu'il est impossible de la rattacher à un phénotype ou à une affection particulière.

- Une constriction secondaire des bras courts des chromosomes 16 est rapportée par MASSUMI (III) chez deux sujets atteints de syndrome de HOLT-ORAM (anomalies des extrémités supérieures portant en particulier sur les pouces, défauts septaux au niveau du coeur). Ces deux sujets font partie de deux familles dont plusieurs autres membres sont porteurs du syndrome, mais ont un caryotype normal. Il s'agit en réalité exactement de la même anomalie que nous avons retrouvée: 16 ph. Nous avons préféré utiliser le terme de lacune et non pas de constriction secondaire, car ce dernier doit être réservé à un élément de caractère physiologique. On pourrait parler de constriction "secondaire inhabituelle" (FRANCOIS et BERGER, 63). FAUGERE (cité par PHILIPPE, 130) a rapporté une observation de syndrome de HOLT-ORAM comportant une anémie hypochrome de nature imprécise, mais de type probablement hypoplasique.
- Enfin, la relation entre endoréduplication sélective et anomalies phénotypiques n'est pas évidente; en effet, dans certaines familles, elles peuvent être dissociées, certaines personnes étant normales bien qu'elles possèdent l'anomalie chromosomique: famille décrite par LEJEUNE (98) où l'endoréduplication sélective portant sur le chromosome 2 est présente chez la mère qui n'est atteinte que d'un léger retard mental, une fille saine et une autre fille malformée. Par contre, le cas rapporté par DRETS (49), en 1970, se rapproche du nôtre. Il touche également le chromosome 16. L'auteur décrit une anomalie du type 16 qh, q+ : l'un des chromosomes 16 est de taille très supérieure à son homologue, il présente une constriction secondaire inhabituelle (ou lacune) sur ses bras longs, qui se différencie de la constriction secondaire habituelle parce qu'elle est située très à distance du centromère. Les bras longs se terminent par deux éléments qui semblent surajoutés (q +). Cette anomalie

est retrouvée chez le propositus, sa mère, sa grand'mère et une tante maternelle. Le propositus, une petite fille, présente des malformations congénitales multiples (touchant les mains, les oreilles, avec de plus hypertélorisme, obliquité anti-mongoloïde des fentes palpébrales, palais ogival, cataracte gauche, atrésie tricuspidiennes). Les autres membres de la famille sont tout à fait sains. Chez le propositus, l'anomalie 16 qh, q + s'accompagne d'une endoréduplication sélective du segment distal (q +) qui n'est pas retrouvée dans la famille. L'auteur pense que ce segment distal q + n'est pas le résultat d'une translocation avec trisomie partielle, mais qu'il s'agit plutôt d'une duplication terminale favorisée par la présence de la constriction secondaire inhabituelle dont l'endoréduplication sélective du propositus ne serait qu'une forme amplifiée.

3° - Place des résultats de notre étude cytogénétique dans l'anémie de BLACKFAN-DIAMOND

Les aspects chromosomiques particuliers que nous avons trouvés touchent tous les chromosomes 16. C'est également lui qui est concerné dans le cas de DEVILLER (42) qui observe la même variation "physiologique" que dans nos cas 6, 7 et 9.

La présence des deux anomalies trouvées, lacune 16 ph et constriction secondaire anormalement marquée sur l'un des chromosomes 16, dans les familles des enfants atteints, n'empêche pas forcément de mettre ces anomalies en rapport avec l'anémie de BLACKFAN-DIAMOND, puisque l'affection semble héréditaire.

L'anomalie décrite par TARTAGLIA (161) touche le chromosome I qui peut être lui aussi le siège de constriction secondaire marquée, donnant alors un allongement de l'un des chromosomes I par rapport à son homologue.

Au total, on doit donc noter que les aspects chromosomiques particuliers rencontrés dans l'anémie de BLACKFAN-DIAMOND touchent les paires chromosomiques sièges de constrictions secondaires physiologiques, et tout spécialement le chromosome 16.

Le trouble en cause pourrait donc porter sur l'heterochromatine qui constitue les restrictions secondaires. Celle-ci reste encore très mal connue chez l'homme. Nos constatations suggèrent d'étudier à l'avenir avec une attention particulière et si possible des méthodes plus précises de marquage (qui sont en cours de mise au point actuellement), les paires chromosomiques où l'hétérochromatine est habituellement importante (1 et 16).

Mais, en définitive, rien ne permet de conclure sur l'existence d'anomalies chromosomiques caractéristiques de l'anémie de BLACKFAN-DIAMOND.

IV - EN CONCLUSION DE CETTE ETUDE GENETIQUE

L'anémie de BLAKFAN-DIAMOND, hypoplasie médullaire atteignant exclusivement la lignée érythroblastique:

- comporte dans certains cas des malformations touchant en particulier avec une certaine fréquence le pouce;
- a, pour certaines formes au moins, un caractère héréditaire;
- comporte, dans un petit nombre d'observations il est vrai, des variations ou anomalies chromosomiques, d'autant plus discutables dans leurs rapports avec l'anémie de BLAKFAN-DIAMOND que la plupart d'entre elles sont très proches de variations physiologiques de certaines paires du caryotype.

Elle peut ainsi être placée sans hésitation dans le cadre des cytopénies constitutionnelles:

A - Insuffisance médullaire globale de l'anémie de FANCONI

Pancytopénie chronique par insuffisance médullaire, de caractère familial, avec pigmentation cutanée anormale, malformations squelettiques et viscérales, accompagnée d'hypotrophie staturo-pondérale et, dans un nombre élevé de cas, de retard mental. Le début se situe habituellement dans la deuxième enfance. L'atteinte portant sur les trois lignées, le tableau est dominé par le syndrome infectieux et hémorragique. L'évolution habituelle est très péjorative, l'issue fatale survenant après un à deux ans d'évolution. Cependant, l'efficacité assez grande du traitement par les androgènes semble pouvoir actuellement en modifier le pronostic.

L'anémie de FANCONI comporte une augmentation de la fragilité chromosomique, connue depuis 1964, étudiée particulièrement par BLOOM (15,16) et par GERMAIN (70). L'augmentation de fragilité est trouvée tant dans les cultures de sang périphérique que dans les cultures de moelle. On peut rapprocher l'anémie de FANCONI du syndrome de BLOOM, tous deux comportant une augmentation des cassures chromosomiques et une augmentation du risque néoplasique.

B - Atteinte isolée de la lignée plaquettaire dans la thrombopénie amégacaryocytaire congénitale.

Décrite en 1929 par GREENWALD et SHERMAN. Le tableau clinique s'installe très précocement, il est dominé par les manifestations hémorragiques. L'hypoplaquettose est considérable, la lignée mégacaryocytaire est pratiquement absente des frottis médullaires, par ailleurs normaux. L'évolution est rapidement mortelle, l'efficacité de la corticothérapie étant très variable. La nature constitutionnelle de cette aplasie mégacaryocytaire est solidement étayée par l'association fréquente de malformations

touchant en particulier les membres supérieurs, l'aplasie bilatérale du radius étant la plus évocatrice.

Les études cytogénétiques dans cette affection sont rares (BLOOM, 15). Elles ne montrent pas d'anomalies chromosomiques.

C - Atteinte isolée de la lignée neutrophile dans les agranulocytoses hypoplasiques constitutionnelles

- L'agranulose génotypique du nourrisson, individualisée en 1956 par KOSTMANN, de caractère familial, se manifestant dès la période néonatale par des infections graves répétées, et dont l'issue est fatale en quelques mois ou semaines.

Il n'y a pas de malformations associées. Un auteur, MATSIANOTIS (112) a trouvé une augmentation de fragilité chromosomique dans plus de la moitié des mitoses chez un enfant de 37 jours atteint de l'affection.

- La neutropénie congénitale, dont le début est plus tardif et l'évolution chronique et bénigne, et la neutropénie cyclique, dont il existe des cas familiaux, sont également probablement de nature constitutionnelle.

L'anémie de BLACKFAN-DIAMOND, atteinte isolée de la lignée érythroblastique, complète donc ce tableau des cytopénies constitutionnelles.

C O N C L U S I O N S

L'étude de dix observations d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND, observées en vingt ans dans les services de pédiatrie et d'hématologie lyonnais et stéphanois, confrontée aux données de la littérature, a permis de dégager les caractères étiologiques, cliniques, hématologiques, nosologiques et pathogéniques de l'affection.

L'anémie de BLACKFAN-DIAMOND, anémie chronique, se manifeste dans la grande majorité des cas avant six mois, touche toutes les races; les deux sexes sont également atteints; on doit noter la fréquence du petit poids à la naissance dans près de la moitié des cas; enfin, l'affection a un caractère familial dans un nombre grandissant d'observations.

Le tableau clinique se résume essentiellement à une pâleur intense, d'installation progressive. Il existe dans 20 % des cas des malformations associées.

L'anémie isolée normochrome et la réticulocytopénie sont des caractères biologiques constants. L'érythroblastopénie médullaire survient dans la majorité des cas à un moment donné de l'évolution, associée ou non à des troubles de maturation de la lignée érythroblastique.

Le diagnostic ne se pose pas tant avec les anémies comportant l'atteinte d'autres lignées sanguines, les anémies hyposidérémiques, les anémies mégaloblastiques, qu'avec les érythroblastopénie aiguës, les anémies congénitales dysérythropoïétiques et les érythroblastopénies chroniques acquises, pour lesquelles se posent des problèmes nosologiques.

Le mécanisme pathogénique intime de l'affection reste inconnu. L'hypothèse d'un trouble du métabolisme du tryptophane n'est étayé que dans un petit nombre d'observations. Elle ne conduit à aucune thérapeutique efficace.

Le pronostic de cette anémie d'évolution chronique se pose de manière différente selon le mode de traitement:

- les 58 observations de la littérature que nous avons rassemblées, soumises aux transfusions répétées avant l'introduction du traitement de la maladie par les corticoïdes, comportent un taux important de mortalité (24 %), lié essentiellement à l'hémochromatose post-transfusionnelle. Le taux de guérison spontanée était important (33,5 %); la chronicité persistante représentait 42,5 % des observations.

- actuellement, le pronostic de l'anémie de BLACKFAN-DIAMOND se pose en

fonction de l'efficacité de la corticothérapie.

Nos dix observations ont été soumises aux corticoïdes, avec pour effet immédiat un échec et neuf résultats favorables. A long terme, nous relevons trois échecs de la corticothérapie: une enfant est décédée après 14 ans d'évolution, ayant développé une corticorésistance secondaire; deux enfants sont dépendants des transfusions après 6 ans et 5 ans d'évolution. Parmi les sept résultats favorables à long terme: deux enfants ont guéri après 6 ans et 2 ans de corticothérapie; leur guérison est observée depuis deux ans et demi pour la première et un an neuf mois pour le second. Les autres enfants sont toujours sous corticothérapie après 12 ans, 7 ans, 7 ans 3 mois, 21 mois et 13 mois et demi d'évolution.

L'étude de 165 observations de la littérature, soumises au traitement corticoïde, fait apparaître 62 % de bons résultats immédiats et 38 % d'échecs totaux ou partiels. A long terme:

- Les cas corticosensibles restent grevés d'une mortalité de 7,75 %, essentiellement liée aux inconvénients de la corticothérapie au long cours chez le jeune enfant. 69 % des cas ont une chronicité persistante, mais le recul n'est supérieur à deux ans que dans la moitié des observations, alors que dans le groupe des guérisons, après arrêt de tout traitement (23,25 % des cas), celle-ci n'est survenue dans 60 % des cas qu'après plus de deux ans de traitement.
- Les cas corticorésistants sont de pronostic plus péjoratif: 21 % de décès liés aux complications à long terme des transfusions répétées; 63 % de chronicité persistante et 6,5 % seulement de guérisons spontanées. On doit toutefois placer de l'espoir dans les effets possibles de l'androgénothérapie qui a donné 9,5 % de bons résultats parmi les cas corticorésistants, dont deux guérisons après arrêt du traitement.

Actuellement, il apparaît que la corticosensibilité ne dépend ni de l'ancienneté de la maladie au moment de la mise en route du traitement, ni du caractère familial ou non de l'affection, ni de l'association éventuelle avec des malformations, mais essentiellement de la dose et de la durée du traitement d'attaque.

Nous proposons un schéma thérapeutique basé sur l'utilisation des corticoïdes.

Le caractère congénital de l'affection est étayé par son début précoce et l'association fréquente de malformations congénitales. Un de nos cas concernant une jumelle bivitelline dont le jumeau est sain, exclut, de même que les données de la littérature, la responsabilité d'une embryo ou d'une foetopathie.

L'étude des cas familiaux relevés dans la littérature, concernant au total 17 familles et 41 sujets, fait apparaître que, pour certains cas au moins, l'anémie de BLACKFAN-DIAMOND est une maladie génétique. L'atteinte égale

des deux sexes, l'extrême rareté de consanguinité chez les parents, le plus souvent sains, l'existence de quatre familles où des demi-frères et soeurs sont atteints, suggère une transmission autosomique dominante à pénétrance irrégulière et à expressivité variable.

L'étude cytogénétique réalisée dans neuf de nos observations (en technique ordinaire et avec les méthodes de fluorescence et de dénaturation) fait apparaître:

- Trois fois une fréquence importante d'inégalité de longueur des chromosomes 16, mais ne s'écartant pas des variations observées chez l'individu normal;
- une fois une inégalité de longueur plus importante des chromosomes 16, liée au caractère anormalement marqué de la constriction secondaire des bras longs du chromosome 16, dont le caractère physiologique est généralement admis;
- une fois une lacune des bras courts du chromosome 16 de type 16 ph, avec endoréduplication sélective, de caractère franchement pathologique.

La littérature ne permet pas de rapprocher ces deux dernières modifications chromosomiques d'un phénotype particulier.

Nos constatations s'ajoutent à celles de trois autres auteurs ayant trouvé dans l'anémie de BLACKFAN-DIAMOND des anomalies du caryotype touchant essentiellement les chromosomes du groupe A; cependant, dans 42 observations de la littérature, le caryotype est tout-à-fait normal.

Rien ne permet donc de conclure à l'existence d'anomalies chromosomiques caractéristiques de l'anémie de BLACKFAN-DIAMOND.

Ces constatations génétiques et cytogénétiques permettent de placer l'anémie de BLACKFAN-DIAMOND dans le cadre des cytopénies constitutionnelles.

- oOo -

Le Président de la Thèse :

M. JEUNE

Vu, le Directeur de l'U.E.R.
Alexis-Carrel

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 23 Novembre 1972

G.GIROD

Le Premier Vice Président
de l'Université, Président du Comité
de Coordination Médicale

R. TOURAINE

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - AASE J.M., SMITH D.W. -

Congénital anemia and triphalanged thumb. A new syndrome.
J. Pediat. 74, 471-474, 1969.

- 2 - ALAGILLE D., TRON Ph., TUPIN J., CHARLAS J. -

Erythroblastopénie aiguë avec test de COOMBS passagè-
rement positif chez deux enfants porteurs d'une spléro-
cytose héréditaire.
Arch. Fr. Pédiat. 23, 313-323, 1966.

- 3 - ALLEN D., DIAMOND L.K. -

Congenital (erythroïd) hypoplastic anaemia cortisone
treated.
Am. J. Dis. Child. 102, 416-423, 1961.

- 4 - ALTMANN K., MILLER G. -

A disturbance of tryptophane metabolism in congenital
hypoplastic anaemia.
Nature, 172, 868, Nov. 1953.

- 5 - AMAROSE A., TARTAGLIA A., PROPP S. -

Cytogenetic findings in Blackfan-Diamond syndrome.
Lancet, II, 1020, 1965.

- 6 - ARAKAKI D.T., WAXMANN S.H. -

Trisomy 16 in a mosaïc carrier father and his aborted
foetus. J. Med. Genet. 6, 85, 1969.

- 7 - AUPHAN M. -

Sur deux cas d'anémie hypoplastique congénitale chroni-
que de l'enfant (dont un cas avec rechute après une
rémission complète d'une durée de cinq ans).
Thèse Med. PARIS, n° 1019, 60 pages, 1961.

- 8 - AUZEPHY Ph., BOIVIN P. -

L'anémie hypoplastique congénitale du petit enfant
syndrome de BLACKFAN-DIAMOND).
La Med. Inf., 70, 599-608, 1962.

- 9 - BADETTI L. -
Evolution sur six ans d'une anémie de BLACKFAN-DIAMOND.
Pédiatrie, 22, 588, 1967.
- 10 - BENTEGEAT J., VERGER P., de JOIGNY Ch., BOISSEAU M., PUYJALON A., PUYJALON P. -
Le devenir éloigné de l'enfant atteint d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND.
La Revue de Pédiatrie, 4, 247-255, 1968.
- 11 - BERGER R. -
Les anomalies chromosomiques constitutionnelles.
La Presse Médicale 79, 1947, 1971.
- 12 - BERNARD J., ICEMAN S., HOVASSE M. -
Les anémies hypoplastiques du petit enfant.
Sem. Hôp. PARIS, 27, 2985, 1951.
- 13 - BERNARD J., SELIGMANN M., CHASSAGNEUX J., DRESCH C. -
Anémie de BLACKFAN-DIAMOND.
Nouv. Rev. Franç. Hémat. 2, 721-739, 1962.
- 14 - BERNARD S., DUBIN J.L., MADEC Y., LE CAM M. -
Sur les variations de quelques activités enzymatiques dans le globule rouge humain au cours de diverses circonstances physiologiques et pathologiques.
Clin. Chim. Acta 14, 300-310, Sept. 1966.
- 15 - BLOOM G., GERARD P., WARNER S., DIAMOND L.K. -
Chromosome aberrations in constitutional aplastic anemia and their possible relation to other hematopoietic disorders.
J. Pediat. 67, 924, 1965.
- 16 - BLOOM G., WARNER S., GERALD P., DIAMOND L.K. -
Chromosome abnormalities in constitutional aplastic anemia.
New Engl. J. Med. 274, 8, 1966.
- 17 - BONDUEL A.A., STRINGA S.G., BUGNARD E., KVICALA R. -
Erithropenia congenita e ictiosis secundaria.
Arch. Argent. Pediat. 65, 151-155, 1967.
- 18 - BOPP G.H., LEE S. -
Bilaterale Nierenrindennekrosen in Rahmen eines Sanarelli-Schwartzmann Phänomens nach Pneumokokkenmeningitis bei chronisch essentieller Erythroblastopenie (sogennante Blackfan-Diamond-Anämie).
Zschr. Kinderh. 96, 322-335, 1966.

19 - BOSCH N. de -

Communication personnelle adressée à SANCHEZ-MEDAL L. in "the hematopoietic action of androstane".
Progress in Hematology (BROWN E., MOORE L.) William Heinemann.
Medical Books limited, London, 1971.

20 - BOUQUIER J., ALAGILLE D. -

La splénectomie d'indication hématologique chez l'enfant.
Indications, résultats et complications.
Arch. Franç. Pédiat. 23, 1007-1029, 1966.

21 - BOXER L.A., HUSSEY L., CLARKE T.L. -

Sideroblastic anemia following congenital erythroïd hypoplasia.
J. Pediat. 79, 681-683, 1971.

22 - BRAY P., MUKHERJEE B. -

A chromosome anomaly in an infant with a degenerative disease
of the central nervous system.
J. Pediat. 62, 230, 1963.

23 - BRIZARD C.P., FAYARD C., FRAISSE J., LE PETIT J.C., GANNAT B., HERMOUET Y. -

Anémie par anérythroblastose (type BLACKFAN-DIAMOND) chez une
enfant porteuse d'anomalies chromosomiques constitutionnelles.
Pédiatrie, 26, 305-315, 1971.

24 - BÜCHNER Th., WILKENS A., PFEIFFER R. -

Asynchrone Reduplikation bei Längenunterschied zwischen
den homologen Chromosomen Nr I beim Menschen.
Exper. Cell Res. 46, 58-64, 1967.

25 - BURGERT E., KENNEDY R., PEASE G. -

Congenital hypoplastic anemia.
Pediatrics, 13, 218, 1954.

26 - CALVERT R.J., ROBSON T. -

Cortisone therapy in erythrogenesis imperfecta.
Arch. Dis. Child., 31, 177-181, 1956.

27 - CARR D. -

Chromosomal abnormalities and their relation to diseases.
Can. Med. Ass. J. 88, 456, 1963.

28 - CASPERSON T., ZECH G., JOHANSSON C. -

Analysis of human metaphase chromosome set by aid of
DNA-binding fluorescent agents.
Exper. Cell. Res. 62, 490-492, 1970.

- 29 - CASTEL Y., ROCHE J., JOUSSELIN J.C. -

A propos d'un cas d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND.
Ouest Med. 20, 391-394, 1967.

- 30 - CATHIE I. -

Erythrogenesis imperfecta.
Arch. Dis. Child. 25, 313-324, 1950.

- 31 - CHAPTAL J., JEAN R., IZARN P., EMBERGER J., NAVARRO M. -

Erythroblastopénie aiguë. A propos de 8 observations.
Med. Infant., n° 5, 267-278, 1963.

- 32 - CHENKE J., ROBINSON A. -

The inheritance of a structural anomaly of one chromosome
n° 16 in a kindred (46, 16 - , C +).
J. Med. Genetics 8, 346-350, 1971.

- 33 - COURT-BROWN W.M., BULKTON K.E., JACOBS P.A., TOUGH I.M., KUENSSBERS E.V.,
KNOX J.A.E. -

Chromosome studies on adults. Eugenic laboratory Memories
Series, Vol. 42, Cambridge University Press, 1966.

- 34 - COURTEL Y., MOREL H., THOMET G., FAUCHET R. -

Anémie de BLACKFAN-DIAMOND. Evolution d'un cas suivi depuis
plus de 6 ans.
Ouest Med., 20, 1148-1151, 1967.

- 35 - COUTEL Y., MOREL H., THOMET G., LE MAREC B. -

Erythroblastopénie aiguë à rechute. Problèmes étiologiques.
Ouest Med. 20, 1158-1160, 1967.

- 36 - CRAWFORD M.N., PUNNET H.H., CARPENTER G.G. -

Deletion of the long arm of chromosome 16 and an unexpected
Duffy blood group phenotype reveal a possible autosomal
linkage. Nature, 215, 1075, 1967.

- 37 - CROOKSTON J.H., CROOKSTON M.C., BURNIE K.L., FRANCOMBE W.H., DACIE J.V.,
DAVIS J.A. LEWIS S.M. -

Hereditary erythroblastic multinuclearity associated with
a positive acidified-serum test : a type of congenital
dyserythropoietic anaemia.
Brit. J. Haemat. 17, 11-33, 1969.

- 38 - DAMESHEK W., BLOOM M. -

The events in the hemolytic crisis of hereditary spherocytosis,
with particular reference to the reticulopenia, pancytopenia
and an abnormal splenic mechanism.
Blood 3, 1381, 1948.

39 - DAR H., WINTER S.T. -

A cytogenetic study of familial deafness.
J. Med. Genetics 6, 298-303, 1969.

40 - DAVEL J., CRONJE R. -

Congenital hypoplastic anemia with amino-aciduria in a Bantu infant.
S.A. Med. J. 36, 226, 1962.

41 - DECHAMPS L., LAMBRECHT P., BUELENS L., DENYS P. -

Anémie par défaut congénital de l'érythropoïèse.
Arch. Franç. Pédiat. 21, 551, 1964.

42 - DEVILLER G. -

Anémie de BLACKFAN-DIAMOND. Maladie héréditaire?
Thèse Med. Montpellier n° 17, 1971-72.

43 - DIAMOND L.K., BLACKFAN K.D. -

Hypoplastic anemia.
Amer. J. Dis. Child. 56, 464-467, 1938.

44 - DIAMOND L.K., ALLEN D., MAGILL F. -

Congenital (erythroïd) hypoplastic anemia. A 25 year study.
Amer. J. Dis. Child. 102, 403-415, 1961.

45 - DIAMOND L.K., Mc ELFRESH A.E., SAY B., DI GEORGE A.M. -

Turner's phenotype in children with congenital hypoplastic anemia.
Soc. Hematolog., 30 th Ann. Meeting, p. 132, 1970.

46 - DOMMERGUES J.P., VASSOYAN J., ALAGILLE D. -

Erythropoïèse et corticothérapie dans les premiers mois de la vie.
Ann. Med. Int. 122, 1285-1290, 1971.

47 - DRESCH C., BOISSINOT G., BERNARD J. -

Bilan actuel de la maladie de BLACKFAN-DIAMOND.
in: Actualités hématologiques. MASSON ed., PARIS, p. 123-130, 1971.

48 - DRESCH C., BOISSINOT G., BERNARD J. -

Anémie hypoplastique du petit enfant (Maladie de BLACKFAN-DIAMOND). Ent. Bichat, 367-370, 1971.

49 - DRETS M., CARDOSO J., DELFINO A., CARRAU J. -

Familial normal/partial trisomy 16 with selective endore-duplication in malformed proband.
Cytogenetics, 9, 333-350, 1970.

50 - DUHOUX P. -

Contribution à l'étude des anémies hypoplastiques de l'enfance du type BLACKFAN-DIAMOND (par érythropoïèse imparfaite). Les anérythropoïèses idiopathiques chroniques.
Thèse Méd. LYON, n° 131, 1954.

51 - DUPOND Cl., BOUQUIER J.J., MALINVAUD G., ST MACARY M., UMDENSTOCK R. -

Maladie de BLACKFAN-DIAMOND avec hématochromatose et péri-cardite récidivante.
Revue de Médecine de LIMOGES, 1, 47-51, 1970.

52 - DUTRILLAUX B., LEJEUNE J. -

Sur une nouvelle technique d'analyse du caryotype humain.
C.R. Acad. Sc. (PARIS), 272, 2638-2640, 1971.

53 - DUTRILLAUX A., de GROUCHY J., FINAZ C., LEJEUNE J. -

Mise en évidence de la structure fine des chromosomes humains par digestion enzymatique (pronase en particulier).
C.R. Acad. Sci. (PARIS) 273, 587-588, 1971.

54 - ELIACHAR E., MANNET L., LEMONNIER A., GIACOMINI T., TASSY R., BEUST M., GRANIER J. -

Anémie de BLACKFAN-DIAMOND. Etude familiale du métabolisme du tryptophane.
Ann. Pediat. n° 3, 165-168, 1966.

55 - ELLWOOD L., PEARSON H. -

Cytogenetic findings in BLACKFAN-DIAMOND syndrome.
Lancet 1, 494, 1966.

56 - ENG L. VIRIK H., THUAN L., SINNADURI C. -

Testosterone in the treatment of aplastic and refractory anemias.
Med. J. Malaya 21, 310-313, 1967 (cité par SANCHEZ-MEDAL L.).

57 - ESSERS U., HANN H. -

Untersuchungen der Erythropoietinaktivität in Blut bei Anämien mit hypoplastischen und hyperplastischen Knochenmark.
Blut 22, 297-305, 1971.

58 - ESTREN S., DAMESHEK W. -

Familial hypoplastic anemia of childhood.
Amer. J. Dis. Child. 73, 671, 1947.

59 - FALTER M.L., ROBINSON M.G. -

Autosomal dominant inheritance and amino-aciduria in BLACKFAN-DIAMOND anaemia.
J. Med. Genetics 9, 64-66, 1972.

- 60 - FISHER O.D., ALLEN F.M.B. -
Erithrogenesis imperfecta or congenital hypoplastic anemia
(DIAMOND-BLACKFAN 'type).
Arch. Dis. Child. 28, 363, 1953.
- 61 - FONTAN A., VERGER P., BENTEGEAT J., NGUYEN N.G. -
Deux cas d'anémie hypoplastique du nourrisson.
Sem. Hôp. PARIS, 35, 1800-1807, 1959.
- 62 - FÖRARE S.A. -
Pure red cell anemia in step siblings.
Acta Paediat. 52, 159, 1963.
- 63 - FRANCOIS J., BERGER R., SARAUX H. -
Les aberrations chromosomiques en ophtalmologie.
MASSON edit., PARIS, 1972.
- 64 - FREDERIC J., LENNES K.H., RONGE-COLLARD E., MOUCHETTE R. -
Mise en évidence par analyse statistique d'une petite trans-
location chez un sujet atteint d'un syndrome de STEIN-LEVENTHAL.
J. Genet. Hum. 16, 25, 1967.
- 65 - GARWICZ S., SVENNINGSSEN N.W. -
Dominant inheritance of hypoplastic anemia.
Pediat. Res. 5, 83-99, 1971.
- 66 - GASSER C. -
Akute Erythroblastopenie. 10 Fälle aplastischer Erythroblas-
tenkrisen mit Riesenproerythroblasten bei allergisch-toxischen
Zustandbildern.
Helvetica Paediatrica A-ta 4 (2), 107-143, 1949.
- 67 - GASSER C. -
Erythroblastopénie aiguë dans les anémies hémolytiques.
Sang, 21, 237-245, 1950.
- 68 - GASSER C. -
Aplastische anämie (chronische Erythroblastophtise) und
Cortison. Schweiz. Med. 81, 1241-1242, Déc. 1951.
- 69 - GASSER C. -
Aplasia of erythropoïesis.
Ped. Clin. North Amer., p. 445, 1957.
- 70 - GERMAIN D., REQUIN Ch., ROBERT J., VIALA J.J., FREYCON F. -
Les anomalies chromosomiques dans l'anémie de FANCONI.
Pédiatrie 23, 153, 1968.

71 -GERMAIN D., REQUIN Ch. -

Anomalies chromosomiques dans les cytopénies constitutionnelles.
Nouv. Rev. Franç. Hémat. 10, 107-117, 1970.

72 - GILMAN P.A., RODNEY HOWELL R. -

The simultaneous occurrence of histidinemia and congenital hypoplastic anemia.
J. Pediat. 75, 878-880, 1969.

73 - GIRAUD F., MATTEI M.G., HARTUNG M., MATTEI J.F., STAHL A., BERNARD R. -

Intérêt de la fluorescence pour l'identification des chromosomes humains.
Arch. Franç. Ped. 29, 457-467, 1972.

74 - GONORD J. -

Anémie hypoplastique familiale (à propos de 2 observations d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND frappant des enfants de la même fratrie).
Thèse Med. PARIS, 39 pages, n° 110, 1965.

75 - GORDON R., VARADI S. -

Congenital hypoplastic anaemia (pure red cell anaemia) with periodic erythroblastopenia.
Lancet, 7224, 296-299, Fév. 1962.

76 - GRANIER J. -

Un cas d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND. Etude familiale du métabolisme du tryptophane. Thèse Med. PARIS, 1965.

77 - GRIMAUD R., GILGENKRANTZ S., BEMOL P. -

Anomalies morphologiques des chromosomes de la 16ème paire et appareil auditif.
Acta oto-laryngologica, 63, 144-148, 1967.

78 - GUANTI G., BALACCO-GABRIELLI C., BATTAGLIA E. -

Heritable heteromorphism of the n° 16 chromosom pair in man.
Acta Genet. Med. Gemellol. 15, 77-85, 1969.

79 - HALVORSEN S., LINDEMANN R. -

Effects of combined hormone therapy on erythropoïesis in the intact rabbit.
Acta Physiol. Scand. 66, 214-222, 1966.

80 - HAMMOND D., KEIGHLEY G. -

The erythrocyte-stimulating factor (E.S.F.) in serum and urine of congenital hypoplastic anemia.
Am. J. Dis. Child. 100, 466, 1960.

- 81 - HAMMOND D., SHORE N., MOVASSAGHI N. -

Production, utilisation and excretion of erythropoietin: I. Chronic anemia, II. Aplastic crisis, III. Erythropoietic effect of normal plasma.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 149, 516-527, 1968.

- 82 - HARRIS J.W., KELLERMEYER R.M. -

The red cell: production, metabolism, destruction : normal and abnormal.
Harvard University Press ed., Cambridge, Massachusetts, U.S.A., 1970.

- 83 - HARVEY D.R. -

Congenital hypoplastic anaemia.
Proc. Roy. Soc. Med. 59, 490-491, 1966.

- 84 - HEIMPEL H., WENDT F., KLEMM D., SCHUBOTHE H., HEILMEYER L. -

Kongenitale dyerythropoietische Anämia.
Arch. Klin. Med. 215, 174-194, 1968.

- 85 - HILDNER F.J., MONTO R.M., REBUCK J.W. -

Congenital erythroblastic hypoplasia. Treatment of transfusion hemosiderosis with desferrioxamine B.
Henry Ford Hosp. Med. J. 16, 147-155, 1968.

- 86 - HILL J.M., HUNTER R.B. -

ACTH treatment in refractory anemias.
Second Clinical ACTH conference, N.Y. Blakiston, 2, 181, 1951.

- 87 - HUGHES D.W.O. -

Hypoplastic anaemia in infancy and childhood: erythroïd hypoplasia.
Arch. Dis. Child. 36, 349-365, 1961.

- 88 - HUNTER R.E., HAKAMI M. -

The occurrence of congenital hypoplastic anemia in half brothers. J. Pediat. 81, 346-348, 1972.

- 89 - IBRAHIM J., RAWSTRON J., BOOTH J. -

A case of red cell aplasia in a Negro child.
Arch. Dis. Child. 41, 213-215, avril 1966.

- 90 - JAMRA M., LORENZI T.F. -

Erithroblastopenia congenita de DIAMOND e Blackfan.
Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo 20, 131-140, 1965.

- 91 -JEUNE M., REVOL L., LARBRE F., LOREC Y. -

La maladie de DIAMOND et BLACKFAN, anémie par érythrogénèse imparfaite. Son traitement par l'ACTH et la cortisone.
Pédiatrie, 9, 461-480, 1954.

- 92 - JOSEPHS H. -

Anemia of infancy and early childhood.
Medicine (Baltimore) 15, 307-451, 1936.

- 93 - KNOX W. -

Two mechanisms wich increase in vivo liver tryptophan peroxydase activity = specific enzyme activity and stimulation of the pituitary-adrenal system.
Brit. J. Exp. Path. 32, 462, 1951.

- 94 - KUNZER W., DENZ Ch. -

Zur Prednisontherapie der BLACKFAN-DIAMOND-Anämia.
Deutsch. Med. Wschr. 91, 1709-1712, Sept. 1966.

- 95 - LAFOURCADE J. -

Généralités sur les maladies humaines constitutionnelles par aberrations chromosomiques.
Min. Ped. 19, 167, 1967.

- 96 - LANGOT D. -

Sur l'anémie hypoplastique du petit enfant (type BLACKFAN-DIAMOND). Etude clinique et hématologique de 5 observations.
Thèse Med. PARIS, n° 1220, 1967.

- 97 - LE BALLE J. Ch. -

L'anémie hypoplastique congénitale (syndrome de BLACKFAN-DIAMOND).
Sem. Hôp. PARIS, 40, 1148-1154, 1964.

- 98 - LEJEUNE J., DUTRILLAUX B., LAFOURCADE J., BERGER R., ABONY D., REMORE M.D. -

Endoréduplication sélective du bras long du chromosome 2 chez une femme et sa fille.
C.R. Acad. Sci. (PARIS), 266, 24-26, 1968.

- 99 - LELONG M., JOSEPH R., POLONOWSKI Cl., DESMONTS G., COLIN J. -

L'anémie chronique avec arrêt de la maturation normoblastique (type BLACKFAN-DIAMOND).
Arch. Franç. Ped. 8, 473-485, 1951.

- 100 - LEMASSON M. -

A propos d'un cas d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND. Etude clinique, biochimique et thérapeutique.
Thèse Med. LYON, n° 9, 1966.

- 101 - LEWIS F.J., HYMAN J., MAC TAGGART M., POULDING R.
Trisomy of autosome 16.
Nature, 199, 404, 1963.
- 102 - LEWIS S.M. -
Dysplastic anemias.
Nouv. Rev. Franç. Hémat. 12, 375-383, 1972.
- 103 - L'HIRONDEL J., DARIDON, TILLET
Anémie de BLACKFAN-DIAMOND et dysostose métaphysaire récessive autosomique.
Ouest Med. 20, 1152-1157, 1967.
- 104 - LOEB V., MOORE C., DUBACH R. -
Physiologic evaluation and management of chronic bone marrow failure.
Am. J. Med. 15, 499, 1953.
- 105 - LONGO A., NICOLINI A., PANI C. -
Il corredo cromosomico nell'anemia ipoplastica congenita tipo BLACKFAN-DIAMOND.
Min. Ped. 19, 2104, 1967.
- 106 - LUNDMARK K. -
Bone marrow cell proliferation in health and in haematological disease during childhood.
Acta Paediat. Scand. Suppl. 162, 1966.
- 107 - MAKINO S.
Session I, Discussion, 2nd Int. Conf. Congen. Malform., New-York, 74, 1963.
- 108 - MALHERBE R. -
A propos d'une observation de maladie de BLACKFAN-DIAMOND.
Thèse Med. PARIS, 37 pages, n° 414, 1965.
- 109 - MALINVAUD G.-
Aspects évolutifs des anémies érythroblastopéniques (A propos de 6 observations).
Nouv. Rev. Franç. Hémat. 2, 781-785, 1962.
- 110 - MARVER H. -
Studies on tryptophan metabolism. I. Urinary tryptophan metabolites in hypoplastic anaemias and other hematologic disorders.
J. Lab. Clin. Med. 58, 425, 1961.

111 - MASSUMI R., NUTTER D. -

The syndrome of familial defect of heart and upper extremities
(Holt-Oram syndrome).
Circulation 94, 65, 1966.

112 - MATSANIOTIS N., KIOSSOGLU K.A., KARPOUZAS J., ANASTASEA-VLACHOU K. -

Chromosomes in Kostmann's disease.
Letter to the editor. Lancet 104, 9 juillet 1966.

113 - MAURUS R., FONTTEYNE J. -

L'anémie de BLACKFAN-DIAMOND.
Acta Paediat. Belg. 17, 231, 1963.

114 - MEURET G., BOLL I., GRAF KEYSERLING D., HEISSMEYER H. -

Morphologische und kinetische Befunde bei einer kongenitalen
dyserythro-poetischen Anämia.
Blut, 21, 341-356, 1970.

115 - MINAGI H., STEINBACH H. -

Roentgen appearance of anomalies associated with hypoplastic
anemias of childhood: Fanconi's anemia and congenital hypo-
plastic anemia (erythro-genesis imperfecta).
Amer. J. Roentgen. 97, 100-109, 1966.

116 - MORRIS H.G., JORGENSEN J.R., ERLICK H., GOLDSMITH R.E. -

Metabolic effect of human growth-hormone in corticosteroid-
treated children.
J. Clin. Invest. 47, 436-451, 1968.

117 - MOTT M.G., APLEY J., RAPER A.B. -

Congenital (erythroïd) hypoplastic anemia : modified expres-
sion in males.
Arch. Dis. Child. 44, 757-760, 1969.

118 - NAJEAN Y., ARDAILLOU N., DRESCH C. -

Utilisation des techniques isotopiques en hématologie.
BAILLIERE et fils, ed., PARIS, 1969.

119 - NAJEAN Y., FAILLER J., DRESCH C. -

Modèle d'érythropoïèse obtenu à partir de l'utilisation de
H 3 thymidine par la moelle "in vitro" et sa vérification
par l'étude cinétique du radiofer "in vivo". II. Résultats
obtenus chez 60 patients anémiques.
Rev. Eur. Etud. Clin. Biol. 16, 642-661, 1971.

120 - NEWMANN A., GROSS J. -

Turner's syndrome and congenital erythroïd hypoplasia.
Letter to the editor. Lancet, 449, 1967.

121 - NICOLINI A., MARCA L. , PANI C.

Resultati con il trattamento con desferioxamina delle emosi-
derosi post-transfusionali in un caso di anemia ipoplastica
congenita tipo Josephs Blackfan-Diamond.
Min. Ped. 19, 1590, 1967.

122 - NICOLINI A., SPINELLI RESSI F., PANI C. -

Ferrocinetica nell'anemia ipoplastica congenita tipo Josephs-
Diamond-Blackfan.
Min. Ped. 19, 528, 1967.

123 - OKCUOGLU A., JONES B. -

Erythropoietin in children. I. Finding in various types of
anemia.
Acta Paediat. Scand. 55, 88-96, 1966.

124 - ORSINI A., BERNARD P.J., PAULIN R. -

Intérêt des explorations par le radio Fer 59 dans l'étude
des anémies de l'enfant.
Marseille Med. 103, 257-268, 1966.

125 - OWREN P. -

Congenital hemolytic jaundice. The pathogenesis of the
hemolytic crisis.
Blood, 3 , 231, 1948.

126 - PALMEN K., VALHQUIST B. -

Stationary hypoplastic anemia.
Acta Hemat. 4, 273, 1950.

127 - PEARSON H.A., CONE T.E. -

Congenital hypoplastic anemia.
Pediatrics 19, 192, 1957.

128 - PERELMAN R., BORALEVI Cl., DUBOIS Cl., DESBOIS J. Cl. WATCHI J.M., HAMBOURG M.
Julien MARIE -

Erythroblastopénie aiguë (syndrome d'OWREN-GASSER) et anémie
hémolytique aiguë au cours d'une hépatite virale.
Ann. Pédiat. 16, 450-456, 1969.

129 - PERGAMENT E., PIETRA G.C. , KADOTANI T., SATO H., BERLOW S. -

A ring chromosome n° 16 in an infant with primary hypopara-
thyroidism.
J. Pediat. 76, 745-751, 1970.

130 - PHILIPPE N., REQUIN Ch., GERMAIN D. -

Etude chromosomique dans six cas d'anémie de BLACKFAN-DIAMOND.
Pédiatrie 26, 47-54, 1971.

131 - PIGUET -

Les érythroblastopénies acquises.
Gaz. Med. France 72, 2819-2827, 1965.

132 - PRICE J.M., BROWN R.R. , PFAFFENBACH E.C., SMITH N.J. -

Excretion of urinary tryptophan metabolites by patients with congenital hypoplastic anemia (Diamond-Blackfan syndrome).
J. Lab. Clin. Med. 75, 316-324, 1970.

133 - RAVAILLE C., RAVAILLE-MAUER M.L. -

Deux cas de maladie de Blackfan-DIAMOND dans la même famille avec bifidité du pouce et résultat favorable du traitement hormonal chez l'aîné.
Pédiatrie, 20, 51, 1965.

134 - REVOL L., JEUNE M., DUHOUX P. -

Le myélogramme dans les anémies hypoplastiques de l'enfance de type BLACKFAN-DIAMOND; à propos de deux cas personnels.
Le Sang, 27; 572-579, 1956.

135 - REVOL L., BOTHIER F. -

A propos de trois cas certains, et de deux cas probables d'érythroblastopénie de BLACKFAN-DIAMOND. Quelques considérations thérapeutiques.
Nouv. Rev. Franç. Hémat. 2, 770-773, 1962.

136 - REVOL L., GERMAIN D -

Les insuffisances médullaires globales et dissociées chez l'enfant.
Rev. Prat. 14, 4047-4057, Décembre 1964.

137 - REVOL L., BOTHIER F. -

Le risque de sidérose dans les transfusions répétées au cours du syndrome de BLACKFAN-DIAMOND. Intérêt de la desferrioxamine.
Transfusion 8, Suppl. 235-238, 1965.

138 - ROETHINGER J. -

Contribution à l'étude des anémies hypoplastiques de l'enfance du type BLACKFAN-DIAMOND. Rapport de deux cas et revue de la littérature.
Thèse Méd. STRANSBOURG, n° 67, 1961.

139 - RUHRMANN G. -

Untersuchungen zur Erythropoïese bei der chronischen hypoplastischen Anämie Blackfan-Diamond.
Helvet. Paed. Acta 19, 141-152, 1964.

- 140 - SACREZ- R., LEVY J.M., GODAR C., CASTANIER J. -
Anémie de BLACKFAN-DIAMOND associée à des malformations multiples. La Médecine Infantile, n° 7, 493, 1965.
- 141 - SAINT-AIME Ch. -
Erythroblastopénie chronique idiopathique chez trois nourrissons. Arch. Franç. Ped. 28, 991, 1971.
- 142 - SANCHEZ-MEDAL L.
The hematopoietic action of Androstane.
p. 117, in Progress in Hematology (BROWN E., MOORE C.), William Heinemann Medical Books limited London, 1971.
- 143 - SANER B. -
Verlängertes, submetazentrisches Chromosome n° 1.
Humangenetik 10, 58-67, 1970.
- 144 - SCHULER D., HERVE S., SIEGLER J., KELEMEN E. -
BLACKFAN-DIAMOND syndrome.
Lancet I, 549, 1966.
- 145 - SCHWARZ-PIRIA C., PETRI C., WESTERMANN-VIMERLATI P. -
Un caso di anemia ipoplastica congenita tipo Josephs-Blackfan-Diamond, con anomalia cromosomica.
Min. Ped. 23, 636-641, 1971.
- 146 - SEEMANN N. -
Progressive Transfusions siderose mit pluriglandulärer Endokrinopathie bei angeborener aplastischer Anämie (BLACKFAN-DIAMOND syndrome).
Deutsch. Med. Wschr. 92, 1338-1342, 1967.
- 147 - SEGOVIA de ARANA J., ORTIZ BERROGIL J., ARNAIZ BUENO F. -CRIADO ORTIZ M. -
Aspectos cuantitativos del metabolismo del hierro en los enfermos con anemias hipoplasticas, estudiados con hierro radioactivo (Fe 59).
Prenses. Med. Argent. 53, 993-996, 1966.
- 148 - SELIGMANN M., BERNARD J. , CHASSIGNEUX J., DRESCH C. -
Anémie hypoplastique familiale.
Nouv. Rev. Franç. Hémat. 3, 209-220, 1963.
- 149 - SHAPIRO H., WHITE W., DISEKER M., BENTLEY H. -
Congenital (erythroïd) hypoplastic anemia. Report of a case in a Negro infant.
Am. J. Dis. Child. 108, 674, 1964.

150 - SJÖLIN S., WRANNE L. -

Treatment of congenital hypoplastic anaemia with Prednisone.
Scand. J. Haemat. 7, 63-72, 1970.

151 - SMITH C. -

Hypoplastic and aplastic anemias of infancy and childhood
with a consideration of the syndrome of non hemolytic anemia
of the new-born.
J. Pediatr. 43, 457-482, 1953.

152 - SMITH N.J., PRICE J., BROWN R., MOON R. -

Urinary excretion of tryptophan metabolites by patients with
congenital hypoplastic anemia.
Am. J. Dis. Child. 100, 752, 1960.

153 - SOURDILLAT J. -

Contribution à l'étude de l'anémie de BLACKFAN-DIAMOND (à
propos d'une observation).
Thèse Med., TOULOUSE, n° 170, 1970.

154 - STARLING K. et coll. -

Congenital hypoplastic anemia. Review of eight cases.
Texas Med. 63, 63-67, 1967.

155 - STEEL C.M., BUTTERWORTH S.T.G., KEAY A.J. -

Endocrine studies in a case of congenital (erythroid) hypo-
plastic anaemia.
Acta Haematologica 47, 109-117, 1972.

156 - STOCKS A.E., MARTIN F.I.R. -

Pituitary function in haemochromatosis.
Amer. J. Med. 45, 839-845, 1968.

157 - SVILOKOS N., BONVINI E. -

L'anémia di Josephs-Diamond-Blackfan. Messa a punto sull'
argomento e presentazione di un caso.
Min. Ped. 42, 1411-1421, 1961.

158 - TADA K., KUDO T., NAKAGAWA J., KAYABA E.

Anémie congénitale hypoplastique.
Arch. Franç. Pediatr. 15, 183-194, 1958.

159 - TAGUCHI N. -

Congenital hypoplastic anemia, report of two cases.
Paediatr. Univ. Tokyo, 18, 162-166, 1970.

160 - TALERMAN A., AMIGO A. -

Thymoma associated with aregenerative and aplastic anemia
in a five year old child.
Cancer 21, 1212, 1968.

161 - TARTAGLIA A., PROPP S., AMAROSE A., PROPP R., HALL C. -

Chromosome abnormalities and hypocalcemia in congenital
erythroid hypoplasia (BLACKFAN-DIAMOND) syndrome.
Amer. J. Med. 41, 990-999, 1966.

162 - THERKELSEN A.J., LAMM L.U., HENNINGSEN K. -

Heritable morphological difference between the two chromosome
16 in humans.
Hereditas 57, 149-158, 1967.

163 - TIPS R., SMITH G., MEYER D., PERKINS A. -

Familial mosaicism of a chromosome 16 abnormality associated
with multiple congenital anomalies.
Amer. J. Ment. Defic. 69, 330-340, 1964.

164 - TRAPPET-LALLE M. -

Contribution à l'étude biochimique de l'anémie de BLACKFAN-
DIAMOND. A propos d'un cas particulier.
Thèse Med., LYON, n° 54, 1961.

165 - TUCKER S.M. -

Congenital hypoplastic anaemia with transfusion siderosis.
Proc. Roy. Soc. Med. 58, 693-694, 1965.

166 - VERGER P., LEGER H. -

L'anémie hypoplastique de la première enfance.
Arch. Franç. Pédiat. 10, 328-330, 1953.

167 - VON SYDOW G. -

L'anémie hypoplastique de type BLACKFAN-DIAMOND.
Acta Paediatrica 30, 365, 1943.

168 - VULLO C. -

Contributo clinico allo studio dell'anemia ipoplastica con-
genita (tipo BLACKFAN-DIAMOND).
Min. Ped. 47, 1424, 1957.

169 - WALLMAN I. -

Hereditary red cell aplasia.
Medical Journal of Australia 2, 488-490, 1956.

170 - WEILL J. -

Anémie hypoplastique congénitale (syndrome de BLACKFAN-
DIAMOND).
Arch. Franç. Pédiat. 22, 1228-1229, 1965.

171 - WERWILGHEN R., VERHAEGEN H., WAUMANS P., BEERT J. -

Ineffective erythropoïesis with morphologically abnormal erythroblasts and unconjugated hyperbilirubinaemia.
Brit. J. Haemat. 17, 27-33, 1969.

172 - WILLEMIN-CLOG L., CAVAROC M., RAYNAUD E., LAVIGNON A., MICHEL J. -

Trois cas de syndrome d'Owren-Gasser observés au cours d'anémie hémolytique.
Pédiatrie 23, 813-820, 1968.

173 - WRANNE L., BONNEVIER J.O., KILLANDER A., KILLANDER J. -

Pure red-cell anaemia with pro-erythroblast maturation arrest.
Scand. J. Haemat. 7, 73-75, 1970.

174 - WRANNE L. -

Transient erythroblastopenia in infancy and childhood.
Scand. J. Haemat. 7, 76-81, 1970.

175 - ZANINI A. -

Anemia aplastica congenita tipo Josepht-Diamond-Blackfan.
(Considerazioni su di un caso).
Min. Ped. 24, 544, 1972.

176 - ZUELZER W., SMITH C., STURGEON P. -

Hypoplastic anemia of childhood.
Blood 12, 303, 1957.

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	1
CHAPITRE I : HISTORIQUE ET DEFINITION.....	3
CHAPITRE II : LES OBSERVATIONS.....	7
CHAPITRE III : ETUDE DE LA MALADIE.....	67
I - Circonstances étiologiques.....	67
II - Etude clinique.....	69
III - Etude hématologique.....	72
IV - Diagnostic et nosologie.....	78
V - Pathogénie.....	81
CHAPITRE IV : PRONOSTIC ET EVOLUTION SOUS TRAITEMENT.....	89
I - Le pronostic.....	90
II - Les éléments du pronostic.....	93
1° - La corticothérapie.....	93
2° - L'androgénothérapie.....	106
3° - La splénectomie.....	107
4° - Les transfusions.....	108
III - Valeur des guérisons.....	116
CHAPITRE V : ASPECT GENETIQUE DE LA MALADIE.....	119
I - Nature congénitale de l'affection.....	119
II - Nature génétique de la maladie.....	119
III - La maladie a-t-elle une expression chromosomique?.....	124
CONCLUSIONS.....	137
BIBLIOGRAPHIE.....	141

